

Aufbau blockartig substituierter 1,4-Glucane aus Cyclodextrinen und ihre strukturelle Charakterisierung

Von der Fakultät für Lebenswissenschaften
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina
zu Braunschweig

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

genehmigte

D i s s e r t a t i o n

von Andreas Bösch
aus Stade

1. Referentin

2. Referent:

eingereicht am:

mündliche Prüfung (Disputation) am:

Professor Dr. Petra Mischnick

Privatdozent Dr. Jürgen Seibel

21.01.2008

21.04.2008

Druckjahr 2008

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand im Zeitraum von Januar 2005 bis Oktober 2007 am Institut für Lebensmittelchemie der Technischen Universität Braunschweig unter der Anleitung von Frau Prof. Dr. Petra Mischnick.

Frau Prof. Dr. Petra Mischnick möchte ich dafür danken, dass Sie mich weitestgehend selbstständig hat arbeiten lassen und stets mit Rat und Ideen für Diskussionen zur Verfügung stand. Ihr motivierendes Wesen und ihre Begeisterung für Neues werden mir in guter Erinnerung bleiben.

Dem **Stipendienfonds der Chemischen Industrie** danke ich für die finanzielle Unterstützung durch ein 2-jähriges Stipendium. Neben der Finanzierung meiner Arbeit hat mir der Fonds die Teilnahme an zahlreichen Tagungen ermöglicht und mir so die Möglichkeit gegeben, meine Ergebnisse einem breiten Publikum vorzustellen und mit Wissenschaftlern in Kontakt zu treten. Für einen guten Start in die Tiefen der Kohlenhydratchemie sorgte die Teilnahme am Summer Course Glycoscience 2004 in Wageningen (Niederlande), die mir durch den **Freundeskreis des Instituts für Organische Chemie der TU Braunschweig** ermöglicht wurde. Der **Gesellschaft Deutscher Chemiker** danke ich für die finanzielle Unterstützung für die Teilnahme am 1st European Chemistry Congress 2006 in Budapest (Ungarn).

Frau Petra Holba-Schulz danke ich ganz herzlich für die Aufnahme der zahlreichen NMR Spektren und die stete Bereitschaft NMR-Experimente durchzuführen. Für die zügige Messung der GC-MS Spektren bedanke ich mich bei **Herrn Dr. Till Beuerle**. **Herrn Dr. Manfred Nimtz**, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, bin ich sehr dankbar für die Aufnahme der MALDI-TOF-Massenspektren. **Frau Kadim** versorgte mich mit IR-Spektren, vielen Dank dafür. **Frau Marita Baum** war meine erste Adresse bei technischen Fragen oder ausgefallenen Apparaturwünschen.

Frau Carolin Wolter führte im Rahmen ihrer Diplom-Arbeit zahlreiche Polymerisationsversuche durch. Weiterhin wurde ich in meiner Arbeit unterstützt von den OC-F Praktikantinnen **Frau Dana Lampe** und **Frau Susann Hönig** sowie den

wissenschaftlichen Hilfskräften **Frau Anja Maikowske** und **Herrn Rakibul Kabir**, die mir wertvolle Zuarbeit leisteten.

Last but not least danke ich dem gesamten Arbeitskreis für das nette Arbeitsklima. Besonderer Dank gilt **Herrn Dr. Roland Adden**, der mich im Rahmen meiner Wissenschaftlichen Abschlussarbeit betreute. Die Ergebnisse ermutigten mich, die Arbeiten im Rahmen meiner Promotion fortzuführen. **Frau Antje Vollmer**, **Frau Romy Müller** und **Frau Inga Stark** sorgten für eine nette und konstruktive Atmosphäre, Ordnung und anregende Gespräche im Exil. Das gleiche gilt für **Frau Anne Adden**, die zwar nicht zur Exil-Crew gehörte, aber dennoch stets auf ganz sympathische Weise präsent war. Es war mir eine große Freude, mit euch arbeiten zu dürfen.

Vorveröffentlichungen der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Fakultät für Lebenswissenschaften, vertreten durch die Mentorin der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Publikationen

Bösch, A. & Mischnick, P. Bifunctional Building Blocks for Glyco-Architectures by TiCl_4 -promoted Ring Opening of Cyclodextrin Derivatives. *Biomacromolecules*, 8 (7), 2311 – 2320 (2007).

Bösch, A., Nimtz, M. & Mischnick, P. Mechanistic Studies on Cationic Ring-opening Polymerization of Cyclodextrin Derivatives Using Various Lewis Acids. *Cellulose*, 13 (4), 493 – 507 (2006).

Tagungsbeiträge

Bösch, A., Wolter, C. & Mischnick, P.: Cyclodextrin Derivatives as Starting Materials for the Synthesis of New Glyco-Architectures. (Poster) Makromolekulares Kolloquium, Freiburg (2007)

Bösch, A., Wolter, C. & Mischnick, P.: New Polymeric Glyco-Architectures Using Cyclodextrin Derivatives as Building Blocks. (Poster und Vortrag) 1st European Chemistry Congress, Budapest (2006)

Bösch, A. & Mischnick, P.: Novel Possibilities by Cationic Ring-opening Polymerisation of Cyclodextrin Derivatives: Preparation of Copolymers with Block-like Sequences. (Poster und Vortrag) European-Japanese Workshop on Cellulose and Functional Polysaccharides, Wien (2005)

1	Einleitung.....	1
1.1	Stärke.....	2
1.2	Cyclodextrine	4
1.3	Cellulose	7
1.4	Cellulose- und Stärkederivate	9
1.4.1	Industrielle Produkte und ihre Anwendungen.....	9
1.4.2	Thermoreversible Gelierung.....	12
1.4.3	Strategien zur Einführung nicht-statistischer Substitutionsmuster.....	15
2	Zielsetzung	19
3	Derivatisierung von Cyclodextrinen	20
4	Kationische ringöffnende Polymerisation.....	22
4.1	CROP - Stand der Forschung	23
4.2	Methoden zur Charakterisierung der Polymere.....	28
4.2.1	Abtrennung von Me-CDs und (Me- d_3)-CDs.....	28
4.2.2	Mittlerer Polymerisationsgrad.....	29
4.2.2.1	Lactonbildung.....	31
4.2.3	Polymergehalt und Gehalt β -glykosidischer Bindungen im Polymer ...	37
4.2.4	Mittlere Blocklänge.....	39
4.2.4.1	Partialmethanolyse	42
4.2.4.2	Partialhydrolyse	45
4.2.4.3	Partieller reduktiver Abbau.....	47
4.2.4.4	Untersuchungen zum Partialabbau von Copolymeren.....	51
4.2.4.5	Fazit	53
4.3	Durchführung der CROP	54
4.4	CROP unter Verwendung von Bortrifluorid.....	56
4.4.1	Mechanistische Untersuchungen	58
4.4.1.1	Isomerisierung von β -glykosidischen Bindungen	58
4.4.1.2	^1H -NMR-Experiment	63
4.4.1.3	CROP unter Zusatz von Coinitiatoren.....	65
4.4.1.4	CROP in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität.....	66
4.4.2	Zusammenfassung.....	68
4.5	CROP unter Verwendung von Trialkyloxoniumsalzen.....	69
4.5.1	Mechanistische Untersuchungen	73
4.5.1.1	^1H -NMR-Spektroskopie.....	73

4.5.1.2	Alkyltausch zwischen Ethern und Trialkyloxonium-Ionen.....	79
4.5.2	Zusammenfassung.....	85
4.6	CROP unter Verwendung von MeOTf.....	87
4.6.1	Mechanistische Untersuchungen	89
4.6.1.1	MALDI-TOF-Massenspektrometrie	89
4.6.1.2	¹ H-NMR-Spektroskopie.....	91
4.6.1.3	Glykosyltriflate als Intermediate	95
4.6.2	Zusammenfassung.....	98
4.7	CROP mit geschützten Cyclodextrinderivaten	99
4.7.1	Allgemeines.....	99
4.7.2	CROP mit peracetylierten Cyclodextrinen.....	100
4.7.3	CROP mit perbenzylierten Cyclodextrinen.....	100
4.7.3.1	Debenzylierung	100
4.7.3.2	Charakterisierung von glcp-Me ₃ /glcp-Bn ₃ -Polymeren	101
4.7.4	CROP mit perallylierten Cyclodextrinen	110
4.8	Fazit	111
5	Ringöffnung von Cyclodextrinen.....	113
5.1	Ringöffnung - Stand der Forschung	114
5.2	Ringöffnung von permethylierten Cyclodextrinderivaten	117
5.2.1	Charakterisierung mittels ¹ H-NMR-Spektroskopie	119
5.2.2	Optimierung der Ringöffnung	121
5.3	Ringöffnung von perethylierten Cyclodextrinen.....	123
5.4	Ringöffnung von geschützten Cyclodextrinderivaten.....	126
5.4.1	Ringöffnung von peracetylierten und perbenzylierten Cyclodextrinen...	126
5.4.2	Ringöffnung von perallylierten Cyclodextrinen	128
5.4.2.1	Charakterisierung der allylierte Glykosylchloride	128
5.4.2.2	Optimierung der Ringöffnung.....	131
5.5	Mechanistische Aspekte.....	132
5.5.1	Mechanistische Untersuchungen zur Ringöffnung	134
6	Oligomere Glykosylchloride als bifunktionale Bausteine.....	138
6.1	Allgemeines.....	138
6.2	Polykondensation von oligomeren Glykosylchloriden.....	139
6.2.1	Synthese von glcp-Me ₃ /glcp-(Me-d ₃) ₃ -Polymeren	140
6.2.2	Synthese von glcp-Me ₃ /glcp-(OH) ₃ -Polymeren	142

6.2.2.1	Deallylierung	142
6.2.2.2	Charakterisierung von <i>glcp</i> -Me ₃ / <i>glcp</i> -All ₃ -Polymeren.....	149
6.3	Zusammenfassung.....	156
7	Zusammenfassung und Ausblick.....	157
8	Summary and Outlook.....	162
9	Material und Methoden.....	166
9.1	Chemikalien	166
9.2	Geräte und Materialien.....	166
9.3	Synthesevorschriften.....	170
9.3.1	Derivatisierung von Cyclodextrinen.....	170
9.3.1.1	Permethylierte und perdeuteromethylierte Cyclodextrine (1 – 6)	170
9.3.1.2	Perethyliertes β -Cyclodextrin (7).....	173
9.3.1.3	Perallylierte Cyclodextrine (8, 9)	173
9.3.1.4	Perbenzylierte Cyclodextrine (10, 11)	175
9.3.2	Permethylierung von Disacchariden.....	176
9.3.2.1	Methyl-2,3,4,6-hepta-O-methyl- β -D-cellobiosid (25β)	176
9.3.2.2	Methyl-2,3,4,6-hepta-O-methyl- β -D-maltosid (27β).....	177
9.3.3	Hexa-O-acetyl- <i>myo</i> -inosit (28)	178
9.4	Untersuchungen zur Lactonbildung.....	179
9.4.1	Hypoiodit-Oxidation und Lactonisierung.....	179
9.4.2	Synthese von 1,4-Lacton 21	180
9.4.3	Oxidation mit Ac ₂ O / DMSO.....	180
9.5	Untersuchungen zum Partialabbau	181
9.5.1	Partialhydrolyse.....	181
9.5.2	Partialmethanolyse.....	181
9.5.3	Partieller reduktiver Abbau	181
9.5.4	Acetylierung	182
9.6	Kationische ringöffnende Polymerisation	182
9.7	Ringöffnung von Cyclodextrinen	183
9.8	Polykondensation von Glykosylchloriden	184
9.9	Abspaltung von Schutzgruppen	184
9.9.1	Debenzylierung	184
9.9.2	Deallylierung	185
9.10	Charakterisierung der Polymere.....	186

9.10.1	Alkylierung.....	186
9.10.2	Abtrennung von Me-CDs und (Me- <i>d</i> ₃)-CDs mittels SPE	186
9.10.3	Partialmethanolyse.....	187
9.10.4	Partialhydrolyse.....	187
9.10.5	Partieller reduktiver Abbau	187
9.10.6	Hydrolyse	188
9.10.7	Acetylierung	188
9.10.8	Reduktive Aminierung und Quaternisierung.....	188
9.10.9	Fraktionierung der Polymere 109a und 110a	189
9.10.10	Methanolyse von allylierten Glykosylchloriden	189
9.11	Substanzlisten	190
10	Literaturverzeichnis.....	203

Bezeichnung der in dieser Arbeit auftretenden Verbindungen

Alle Verbindungen sind nach ihrem erstmaligen Erscheinen in dieser Arbeit fortlaufend numeriert. Eine Übersicht ist in den Tab. 9-1 bis 9-10 in Kapitel 9.11 zu finden. In diesen Tabellen sind die Verbindungen nach Substanzklassen geordnet.

Bei den hergestellten Cyclodextrinderivaten handelte es sich immer um vollständig und einheitlich substituierte Derivate. Daher wird zu ihrer Benennung auf die Angabe der Positionen der Substituenten verzichtet und nur ihre Gesamtanzahl vorangestellt. Die Ringgröße wird, wie üblich, durch einen griechischen Buchstaben (α : 6-Ring, β : 7-Ring und γ : 8-Ring) angegeben.

Bsp.: $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ = Heptakis-[2,3,6-tri-O-methyl]- β -cyclodextrin

Die Benennung der Polymere erfolgt durch die Angabe der beiden Bausteine. Eine pyranoside Anhydroglucose-Einheit (AGU) mit dem Substituent X an den Positionen 2, 3 und 6 wird durch glcp-X_3 angegeben.

Bsp.: $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-All}_3$ -Polymer: Copolymer aus 2,3,6-O-methylierten und 2,3,6-O-allylierten Anhydroglucose-Einheiten.

Jeder Ansatz zur Synthese von Polymeren besitzt eine Nummer. Zur Unterscheidung der Produkte, die aus einem Ansatz zu verschiedenen Zeitpunkten gezogen wurden, sind die Nummern um den Zeitpunkt der Probenahme ergänzt.

Bsp.: **72-23h**: Ansatz 72, Probenahme nach 23 h.

Abkürzungen

A(X)	Fläche des Signals X im HPLC-Chromatogramm
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
Ac-CD	Peracetyliertes Cyclodextrin
AGU	Anhydroglucose-Einheit (Anhydro glucose unit)
All	Allyl
All-CD	Perallyliertes Cyclodextrin

Abkürzungen

BL	mittlere Blocklänge
Bn	Benzyl
Bn-CD	Perbenzyliertes Cyclodextrin
Bz	Benzoyl
Bz-CD	Perbenzoyliertes Cyclodextrin
CD	Cyclodextrin
CI	Chemische Ionisation
H,H-COSY	¹ H-Shift korrelierte 2D-NMR Spektroskopie
DC	Dünnschichtchromatographie
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer (NMR-Spektroskopie)
DMAc	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DP	Polymerisationsgrad (Degree of Polymerization)
DS	Substitutionsgrad (Degree of Substitution)
DTBMP	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methyl-pyridin
CROP	Kationische ringöffnende Polymerisation (Cationic Ring Opening Polymerization)
ECR	Effective Carbon Response
EI	Elektronenstoßionisation (Electron impact)
ELSD	Verdampfungslichtstreuung (Evaporative Light Scattering Detection)
eq.	Äquivalent (equivalent)
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
IR	Infrarot-Spektroskopie
GC	Gaschromatographie
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
Gew. %	Gewichtsprozent
Gl.	Gleichung
glcp-All ₃	2,3,6-Tri- <i>O</i> -allyl-glucopyranosyl
glcp-Bn ₃	2,3,6-Tri- <i>O</i> -benzyl-glucopyranosyl
glcp-Me ₃	2,3,6-Tri- <i>O</i> -methyl-glucopyranosyl
glcp-(Me- <i>d</i> ₃) ₃	2,3,6-Tri- <i>O</i> -trideuteromethyl-glucopyranosyl

H	Enthalpie
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Coherence (NMR-Spektroskopie, Kopplung direkt verbundener Heterokerne)
I	mittlere Anzahl homogener Bindungen in einem Block
korr.	korrigiert
LC	Flüssigchromatographie
Lit.	Literatur
LM	Lösungsmittel
M	Molekularmasse
m	Masse
MALDI-TOF	Matrix Assisted Laser Desorption-Ionisation-Time of Flight Massenspektrometrie
Me	Methyl
Me-CD	Permethyliertes Cyclodextrin
Me- d_3	Deuteromethyl
(Me- d_3)-CD	Perdeuteromethyliertes Cyclodextrin
meth.	methanolisch
n	Stoffmenge oder Anzahl AGU
Mol%(X)	Stoffmengenanteil von X
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektroskopie (nuclear magnetic resonance spectroscopy)
PE	Petrolether
Poly	Polymer
Poly [%]	Gehalt an Polymer, berechnet als Mol%(AGU)
Pr	Propyl
R	Organischer Rest
R-Cl [%]	Gehalt an Glykosylchloriden, berechnet als Mol%(AGU)
rt	Raumtemperatur
Tab.	Tabelle
TES	Triethylsilan
Tf	Trifluormethansulfonyl

Abkürzungen

THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
x	Anzahl AGUs in Cyclodextrinen
z	Ladungszahl
β [%]	Gehalt β -glykosidischer Bindungen

1 Einleitung

Bereits 1833 wurde von J. J. Berzelius der Begriff „Polymere“ für Substanzen wie Stärke, Cellulose oder Kautschuk eingeführt, unter denen man Kolloide und Aggregate kleinerer Moleküle verstand^[1]. Erst in den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts legte Hermann Staudinger mit seinen Untersuchungen zum Aufbau der Cellulose den Grundstein für die makromolekulare Chemie – einem Zweig der Chemie, dessen Produkte dank ihrer einzigartigen Eigenschaften in allen Bereichen des modernen Lebens eine enorme Bedeutung erlangt haben. Obwohl Polymere schon vorher bekannt waren, ermöglichten erst die neu gewonnenen Kenntnisse über die Struktur-Eigenschafts-Beziehungen von Polymeren die gezielte Darstellung neuartiger Werkstoffe. Diese Kunststoffe besitzen je nach Struktur unterschiedliche Eigenschaften und können löslich oder unlöslich, fest oder plastisch, isolierend oder leitend, undurchlässig oder permeabel für bestimmte niedermolekulare Stoffe, transparent oder undurchsichtig sein. Das Anwendungsspektrum von Kunststoffen reicht von Verpackungen über Beschichtungen, Klebstoffen und Baumaterialien bis hin zu Applikationen in der Medizin (Prothesen, Knochen- und Gewebeersatz) oder in der Pharmazie (Controlled drug release).

Bedingt durch die fortschreitende Ausbeutung der globalen Erdölreserven und die Müllproblematik rücken seit den 70er Jahren immer mehr Polymere auf Basis erneuerbarer Rohstoffe in den Mittelpunkt der Forschung. Den größten Anteil nehmen hierbei Derivate der beiden Polysaccharide Stärke und Cellulose ein. Laut der Fachagentur für nachwachsende Rohstoffe e.V. wurden im Jahr 2005 etwa 2,7 Mio. t nachwachsende Rohstoffe einschließlich 960.000 t Stärke und Cellulose in der deutschen chemischen Industrie verarbeitet, denen 17 Mio. t petrochemische Produkte gegenüber standen^[2].

Ähnlich wie sich die Eigenschaften von synthetischen Polymeren je nach Polymerisationsgrad, Molmassenverteilung, Taktizität, Verzweigung und bei den Hetero-Copolymeren zusätzlich nach der Verteilung der Bausteine entlang der Kette

unterscheiden, können auch Polysaccharide je nach Art der Monomere und deren Verknüpfung, der Substitution und dem Substituentenmuster die unterschiedlichsten Eigenschaften besitzen. Durch die hohe Dichte an funktionellen Gruppen und chiralen Zentren in den als Bausteine fungierenden Monosacchariden steigt die Anzahl möglicher Stereo- und Konstitutionsisomere mit zunehmender Kettenlänge stark an, so dass eine Vielzahl möglicher Polysaccharide denkbar ist, welche die Kombinationsmöglichkeiten bei den Proteinen um Größenordnungen übersteigen. Die Primärstrukturen ergeben eine räumliche Struktur, die durch Nebenvaleanzbindungen - bei Polysacchariden sind dies vorwiegend Wasserstoffbrückenbindungen - stabilisiert werden. Neben den reinen Polyhydroxyaldehyden der allgemeinen Formel $C_n(H_2O)_n$ komplettieren Derivate mit Carboxyl-, Ester- oder Amin- und Amidgruppen die Klasse der Kohlenhydrate. Bedingt durch die Vielfalt ihrer Eigenschaften finden sich Polysaccharide im gesamten Tier- und Pflanzenreich, wo sie die verschiedensten Funktionen übernehmen: Die wichtigsten Polysaccharide sind die als Gerüstsubstanz in pflanzlichen Zellen vorkommende Cellulose, Stärke als Reservekohlenhydrat in Pflanzen und das Chitin in den Schalen von Insekten und Schalentieren. Äußerst komplex aufgebaute Polysaccharide findet man in den Zellmembranen, wo sie unter anderem an der Zellerkennung beteiligt sind sowie als Bestandteil von Antigenen.

Wie sehr die Polyfunktionalität und die daraus resultierenden Nebenvaleanzbindungen die Eigenschaften bestimmen, wird an Cellulose und Amylose deutlich. Bei beiden Polysacchariden handelt es sich um Vertreter der 1,4-Glucane, die sich nur in der Konfiguration am anomeren Zentrum der Glucosebausteine unterscheiden. Da sich die vorliegende Arbeit mit 1,4-Glucanen beschäftigt, sollen nun der Aufbau und die Eigenschaften beider Polysaccharide und Amylopectin sowie der Cyclodextrine, Vertreter von cyclischen 1,4-Glucanen, genauer betrachtet werden.

1.1 Stärke

Unter Stärke versteht man ein Gemisch aus Amylose und Amylopectin, das in den Amyloplasten pflanzlicher Zellen vorkommt (Abb. 1-1). Amylose ist ein lineares α -1,4-Glucan, das, bedingt durch die Geometrie der α -glykosidischen Bindungen, im festen Zustand durch intramolekulare Wasserstoffbrücken-Bindungen je nach Modifi-

kation eine rechtsgängige (A-, B-, C-Amylose) oder eine linksgängige Doppelhelix (V-Amylose) mit sechs Glucose-Einheiten pro Windung ausbildet^[3]. Der A-Typ, Bestandteil der Getreidestärken, besitzt im zentralen Kanal zwischen sechs Doppelhelixsträngen eine siebte Helix, während der Raum beim B-Typ, wie er in Knollen vorliegt, mit Wasser gefüllt ist. Dadurch ist der Wassergehalt der Elementarzelle beim A-Typ mit acht Molekülen geringer als beim B-Typ mit 36. Der C-Typ stellt einen Mischtyp dar. Die Wassermoleküle im zentralen Kanal sind beweglich und können durch Erhitzen entfernt werden, wobei aus B-Amylose der A-Typ entsteht.

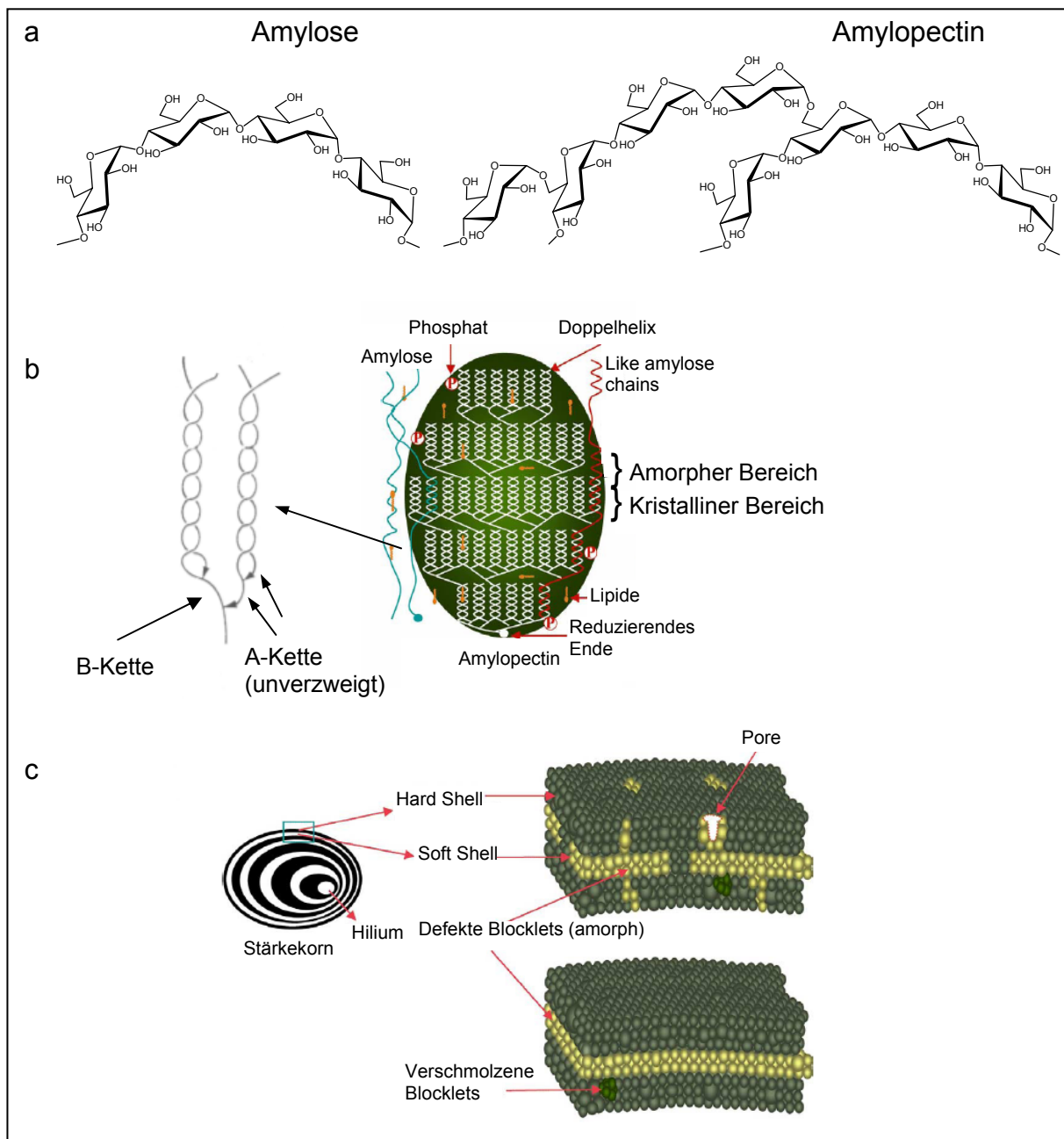


Abb. 1-1 Struktur von Amylose und Amylopectin: **a**) Primärstruktur, **b**) schematische Darstellung der Blocklets und der Verzweigung von Amylopectin sowie **c**) Aufbau des Stärkekorns^[5]

Die Umwandlung von A in B erfordert eine vorhergehende Quellung unter Zerstörung der kristallinen Struktur. In wässriger Lösung sind die Wasserstoffbrückenbindungen zum größten Teil aufgebrochen, so dass Amylose eine knäuelartige Struktur besitzt, die nur noch kleine helikale Bereiche aufweist.

Im Amylopectin sind zusätzlich Seitenketten mit einer durchschnittlichen Länge von 20 – 30 Anhydroglucoseeinheiten (AGUs) vorhanden, die über α -1,6-glykosidische Bindungen an die Primärkette gebunden sind (Abb. 1-1a/b). Die Verzweigungen treten geclustert auf und sind für den baumartigen Aufbau verantwortlich (Cluster model)^[4]. Die im Stärkekorn zu beobachtende Schichtstruktur resultiert aus einer alternierenden Anordnung von kristallinen und amorphen Bereichen, die aus Assoziaten von mehreren Amylopectinmolekülen, den Blocklets, aufgebaut sind (Abb. 1-1c)^[5,6,7,8,9]. Die behinderte Kristallisation in den amorphen Ringen wird auf Defektstrukturen in den Blocklets zurückgeführt. Innerhalb der kristallinen Blocklets findet sich wiederum ein lamellarer Aufbau, bestehend aus kristallinen Bereichen mit niedrigem Verzweigungsgrad und amorphen Bereichen, in denen durch die Verzweigung des Amylopectins eine Kristallisation verhindert wird (Abb. 1-1b). Amylose ist in das Amylopectin-Netzwerk schichtübergreifend eingelagert und bildet Kristallite mit den unverzweigten A-Ketten des Amylopectins, die über eine α -1,6-glykosidische Bindung an die B-Ketten gekoppelt sind^[10]. Bei Temperaturerhöhung quellen Stärkekörner um ein Mehrfaches ihrer ursprünglichen Größe und führen zur Gelierung. Stärkegele können als Komposite von Amylopectinreichen gequollenen Stärkekörnern mit einem eingelagerten Amylosegel angesehen werden^[11]. Stärke dient im Pflanzenreich als Energiespeicher und als Energielieferant für Menschen und Tiere.

1.2 Cyclodextrine

Eine weitere Gruppe von 1,4-Glucanen stellen die Cyclodextrine (CD) dar. Wie der Name vermuten lässt, handelt es sich bei dieser Stoffklasse um cyclische Oligomere (Abb. 1-2). Ihre Darstellung erfolgt durch enzymatischen Abbau von Stärke durch Cyclodextringlykosyltransferasen (CGTasen) aus Bakterien wie *Bacillus macerans* oder *Bacillus megaterium*^[12], so dass ihre Glucosebausteine wie die im Substrat α -1,4-glykosidisch verknüpft sind. Die Benennung der Cyclodextrine erfolgt

durch einen griechischen Buchstaben, beginnend mit α für das sechsgliedrige Cyclodextrin. Ringe mit weniger als 6 Glucosebausteinen werden aus sterischen Gründen nicht gebildet. In der enzymkatalysierten Cyclisierungsreaktion werden vom nicht-reduzierenden Ende des Stärkemoleküls oligomere Carboxonium-Ionen abgespalten und in einer intramolekularen Reaktion cyclisiert. Im Anfangsstadium der Reaktion konnten Ringgrößen bis zu einem Polymerisationsgrad (Anzahl an Anhydroglucosebausteinen pro Molekül, DP) von mehreren Hundert identifiziert werden^[13,14]. Große Cyclodextrine sind jedoch schon während der Synthese enzymatischen Abbaureaktionen unterworfen, so dass fast ausschließlich 6- (α -CD), 7- (β -CD) und 8-Ringe (γ -CD) gebildet werden und nur diese kommerziell erhältlich sind^[15]. Sie stellen schlechte Substrate für weitere enzymatische Abbaureaktionen dar und werden daher akkumuliert. Die Ausbeute an Cyclodextrinen definierter Ringgröße kann durch Zugabe von geeigneten Fällungsmitteln weiter gesteigert werden.

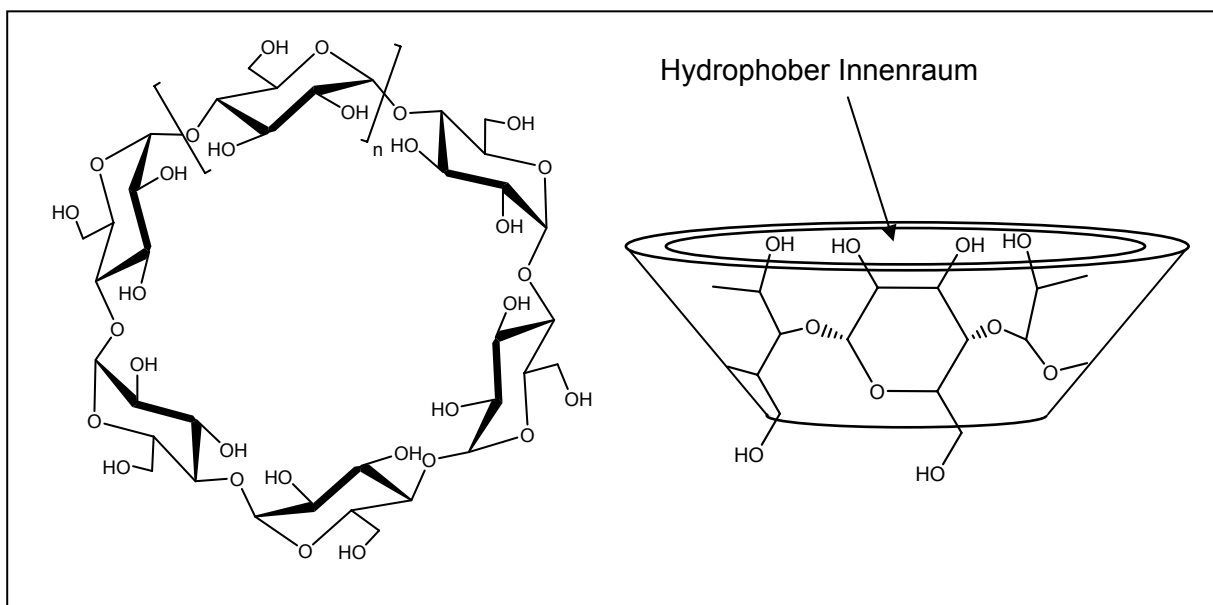


Abb. 1-2: Struktur und räumliche Darstellung von Cyclodextrinen: $n = 1$: α -CD, $n = 2$: β -CD, $n = 3$: γ -CD. Dimensionen siehe Tab. 1-1.

Cyclodextrine bilden einen Konus, an dessen enger Öffnung die primären Hydroxylgruppe an Position 6 (C^6) und an dessen weiter Öffnung die sekundären Hydroxylgruppen an Position 2 (C^2) und 3 (C^3) lokalisiert sind. Die glykosidischen Sauerstoffatome befinden sich im Inneren. Die konische Struktur wird durch Wasserstoffbrücken zwischen $O(2)H \cdots O(3')H$ oder $O(3)H \cdots O(2')$ stabilisiert. Die

Stärke dieser Bindungen nimmt mit steigendem Abstand zwischen O(2) und O(3') und somit mit der Ringgröße ab (Tab.1-1)^[16].

Der konische Aufbau von Cyclodextrinen verstärkt die schon in linearen 1,4-Glucanen auftretenden Reaktivitätsunterschiede zwischen den Hydroxylgruppen, da die Gruppen an C² und C³ sterisch stärker gehindert sind. Eine selektive Umsetzung der Hydroxylgruppe an Position 2 ist wegen der durch die Nachbarschaft zur Acetal-Struktur hervorgerufenen höheren Acidität möglich. Position 6 lässt sich mit sterisch anspruchsvollen Reagenzien selektiv umsetzen. Die Hydroxylgruppe an C³ ist zum einen am unreaktivsten und zum anderen sterisch stark gehindert, so dass sie die geringste Reaktivität besitzt. Ihre selektive Derivatisierung ist unter Verwendung geeigneter Schutzgruppen über das inverse Substitutionsmuster (reversible Substitution an C² und C⁶) möglich.

Tab. 1-1: Eigenschaften von α -, β - und γ -CD

	α -CD	β -CD	γ -CD
Anzahl AGU	6	7	8
Käfig-Durchmesser [Å]	5,0 ± 0,2	6,2 ± 0,4	7,9 ± 0,4
Außen-Durchmesser [Å]	14,6 ± 0,4	15,4 ± 0,4	17,5 ± 0,4
Löslichkeit in Wasser bei RT [g/L]	145	18,5	232
O(2)····O(3')-Abstand [Å]	2,80	2,85	3,00

In den hydrophoben Innenraum können niedermolekulare Gastmoleküle aufgenommen und dort komplexiert werden. Diese Eigenschaft wird zum Beispiel zur Stabilisierung von leicht oxidierbaren Substanzen wie Linolensäure-Derivaten^[17,18], zum Transport von pharmazeutischen Wirkstoffen, zur Löslichkeitsvermittlung^[19] oder zur Entfernung von unerwünschten Substanzen wie Bitterstoffen in Pampelmusensäften^[20,21,22], Cholesterin aus tierischen Lebensmitteln^[23] und Gerüchen in der Raumluft ausgenutzt, um nur einige Beispiele zu nennen. Ein weiteres Anwendungsfeld stellt die enantioselektive Chromatographie dar (für neuere review-Artikel siehe ^[24,25,26]).

Mit Hilfe vielfältiger Synthesestrategien können die Komplexierungseigenschaft und das Lösungsverhalten der Cyclodextrine über die eingeführten Substituenten und das Substitutionsmuster gezielt verändert werden. Die Komplexierungseigenschaften werden durch die räumliche Struktur sowie die Polaritätsverteilung

herbeigeführt. So können zum Beispiel bei einem permethylierten Cyclodextrin Wasserstoffbrückenbindungen nicht mehr auftreten, woraus eine erhöhte Flexibilität resultiert. Mittels Röntgenstrukturanalyse konnten von diesen Derivaten eine Reihe von kristallinen Formen beobachtet werden^[27,28]. Caira *et al.* erhielten aus per-O-methyliertem β -Cyclodextrin nach Kristallisation aus einer wässrigen Lösung unter Zusatz von Atenolol, einem Betablocker, eine Kristallform, in der jeweils eine AGU pro Cyclodextrin in der 1C_4 -Konformation vorlag.

Hauptanwendungsgebiet von Cyclodextrinen ist nach wie vor die Komplexbildung von niedermolekularen Substanzen. Die auf diesem Gebiet erhältliche Literatur ist beinahe unüberschaubar. In der Polymerchemie dienen Cyclodextrine als polyfunktionelle Kerne für sternförmige Oligo- und Polymere oder werden durch Quervernetzung unter Erhalt der cyclischen Struktur miteinander verbunden. Ihr Potential, als Makromonomere für den Aufbau linearer Strukturen zu dienen, wurde bisher jedoch kaum untersucht. Die bisher auf diesem Gebiet entwickelten Methoden dienen als Grundlage für die vorliegende Arbeit und werden in den Kapiteln 4.1 und 5.1 zusammengefasst.

1.3 Cellulose

Cellulose besteht aus β -1,4-verknüpften AGUs, von denen jede zweite um 180° gedreht ist, woraus sich eine lineare Anordnung ergibt (Abb. 1-3a). Der Polymerisationsgrad (DP), definiert als durchschnittliche Anzahl an AGUs pro Kette, variiert je nach Herkunft und kann bis 12.000 bei Bakteriencellulose betragen, entsprechend einem Molekulargewicht M_n von etwa $2 \cdot 10^6$ g/mol^[29]. In pflanzlichen Geweben besitzt Cellulose einen DP bis etwa 1.400 und tritt in der Modifikation I auf, die als Komposit zweier kristalliner Formen, Cellulose I_α und I_β , angesehen werden kann^[30,31,32]. Beide Kristallite bestehen aus parallel in einer flat-ribbon Anordnung liegenden Ketten, unterscheiden sich jedoch in der Ausbildung von inter- und intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen. In Abb. 1-3b ist als Beispiel die Anordnung von zwei Cellulosesträngen der I_β -Cellulose dargestellt^[33]. Das dichte Netzwerk an Nebenvalenz-Bindungen und die Rigidität der linearen Polymerstränge sind der Grund dafür, dass Cellulose trotz ihrer Hydrophilie nicht wasserlöslich ist^[32]. Nur einige polare organische Lösungsmittel wie DMAc / LiCl vermögen Cellulose zu

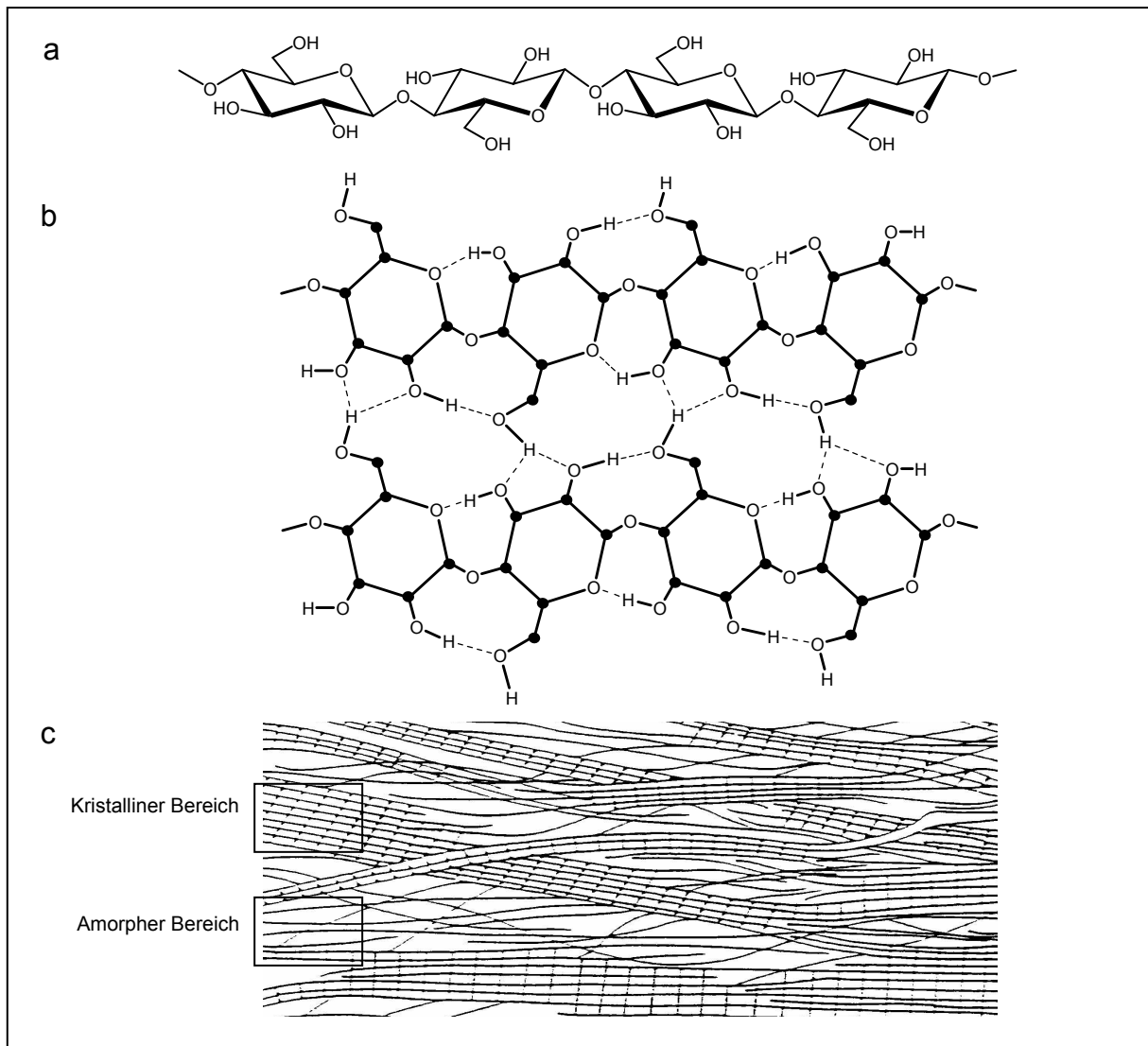


Abb. 1-3: Struktur von Cellulose: a) Primärstruktur, b) Wasserstoffbrücken-Bindungen in kristallinen Bereichen (Cellulose I $_{\beta}$)^[33], c) Aufbau der Cellulose-Fibrille (Fringe-fibrillar model)^[36]

lösen^[34,35]. Neben den kristallinen Bereichen mit hoher Ordnung sind im Cellulosenetzwerk auch amorphe Bereiche vorhanden, die die kristallinen Bereiche miteinander vernetzen. (Fringe-fibrillar model, Abb. 1-3c)^[36]. Die absolute Wasserunlöslichkeit, die Fähigkeit zur Ausbildung von mechanisch äußerst stabilen Überstrukturen und die Tatsache, dass sie aus wasserlöslichen Monomeren aufgebaut werden kann, macht sie zur idealen Gerüstsubstanz im gesamten Pflanzenreich. Als Komposit mit anderen Polysacchariden (Hemicellulosen) bildet sie die Zellwand von Pflanzenzellen. Weiterhin kommt Cellulose in einigen Bakterienarten wie zum Beispiel *Acetobacter xylinum* (Bakteriencellulose) und Algen vor. Die jährliche Biosynthese von Cellulose wird auf etwa $1,9 \cdot 10^{11}$ t geschätzt und macht sie somit nicht nur zum häufigsten Polysaccharid, sondern zur häufigsten organischen Verbindung.

1.4 Cellulose- und Stärkederivate

1.4.1 Industrielle Produkte und ihre Anwendungen

Die erste Anwendung fand Cellulose in Form von Holz, Zellstoff und Papier, stärkehaltige Pflanzen dienen als Energiequelle für Mensch und Tier. Neue Anwendungsgebiete erschlossen sich im Zeitalter der Industrialisierung, als man die natürlich vorkommenden Polysaccharide durch Einführung von Substituenten chemisch modifizierte und so wertvolle Produkte mit völlig neuen Eigenschaften erhielt. Wie sehr sich die Eigenschaften von Cellulose nach Derivatisierung ändern, beobachtete erstmals Christian Friedrich Schönbein. In einem Brief an J. J. Berzelius am 5. März 1846 schrieb er über seine Versuche zur Reaktion von Ozon und „verwandten Substanzen“ mit Cellulose^[37]:

Eine der merkwürdigsten Metamorphosen bewerkstelligte ich mit der vegetabilischen Pflanzenfaser, welche ich in einen solchen Zustand verseze, dass sie in Aether und Weingeist reichlich sich löst, indifferent gegen Wasser ist und wenn auf die geeignete Weise dargestellt, die Durchlässigkeit des Glases besitzt.

Am 27. Mai 1846 erwähnte er in einem Vortrag in Basel erstmals die von ihm hergestellte Schießbaumwolle. Dabei handelte es sich um durch Einwirkung von Schwefelsäure und Salpetersäure auf Cellulose hergestelltes Cellulosenitrat, dass in den folgenden Jahren als Sprengstoff und zur Herstellung von Zelluloid als erstes Cellulose-Derivat eine breite Anwendung fand (Tab. 1-2).

Weitere thermoplastische Werkstoffe können durch Acylierung von Cellulose erhalten werden. In der Verpackungsindustrie werden vor allem Celluloseacetat, -acetobutyrat und -acetopropionat als Substitute für synthetische Kunststoffe verwendet. Die Anwendung von Stärkeestern beschränkt sich in erster Linie auf die Lebensmittel-, Kosmetik- und Pharmaindustrie, wo sie, wie auch Stärke- und Celluloseether, als Dickungsmittel und Stabilisatoren angewendet werden. Kationische Stärken dienen in der Papierindustrie zur Festigkeitssteigerung und zur Verbesserung der Füllstoffretention. Neben der Lebensmittelindustrie haben sich Celluloseether wegen ihrer besonderen Fließeigenschaften auch im Bereich der Bauchemie (Mörtel, Spritzputz) etabliert. Einige besondere Anwendungsbereiche besitzt Carboxymethyl-

1.4 Cellulose- und Stärkederivate

cellulose als Viskositätsgeber in Bohrspülungen, als Sprengmittel in Tabletten und zur Schmutzrückhaltung in Waschmitteln.

Tab. 1-2: Typische Anwendungsgebiete von Cellulose- und Stärkederivaten

Cellulose-Derivat	Substituent	Anwendungsgebiete
Celluloseacetat	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$	Folien, Kunstseide Zigarettenfilter Kunststoffteile
Cellulosenitrat	$-\text{NO}_2$	Bindemittel in Farben und Lacken Zelluloid Sprengstoff
Methylcellulose	$-\text{CH}_3$	Adhesiv in Mörtel, Tapetenkleister Dickungsmittel in Lebensmitteln, Kosmetika
Hydroxyethylmethylcellulose	$-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R} / -\text{CH}_3$ $n = 1,2,\dots \quad \text{R} = \text{CH}_3, \text{H}$	Dickungsmittel in Lebensmitteln, Kosmetika
Hydroxypropylmethylcellulose	$-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R} / -\text{CH}_3$ $n = 1,2,\dots \quad \text{R} = \text{CH}_3, \text{H}$	Dickungsmittel in Lebensmitteln, Kosmetika
Carboxymethylcellulose	$-\text{CH}_2\text{COOH}$	Tablettiermittel Schmutzrückhaltung in Waschmitteln Bohrkernspülungen Dickungsmittel in Lebensmitteln, Kosmetika

Stärke-Derivat	Substituent	Anwendungsgebiete
2-Hydroxypropyl-3-(<i>N,N,N</i>)-trimethylammoniumstärke	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ Cl^-	Papierherstellung
Succinatstärke	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{R})\text{COOH}$	Dickungsmittel, Schaumstabilisator und Emulgator in Lebensmitteln Papierherstellung
Hydroxypropylstärke	$-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$	Dickungsmittel, Schaumstabilisator in Lebensmitteln
Stärkephosphat	$-(\text{P}(\text{O})\text{OH})_n\text{OH}$ $n = 1,2$	Dickungsmittel in Lebensmitteln
Hydroxyethylstärke	$-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$	Plasmaexpander
Stärkeacetat	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$	Dickungsmittel in Lebensmitteln

Die Herstellung solcher Derivate erfolgt in einer polymeranalogen Umsetzung ausgehend von nativer Stärke oder Cellulose durch Acylierung bzw. Alkylierung. Eine Acylierung wird in der Regel säurekatalysiert in Gegenwart von Säurechloriden oder -anhydriden durchgeführt^[38]. Die Alkylierung erfolgt nach Deprotonierung der Hydroxylgruppen durch eine Base. Bei der Herstellung von Methylcellulose, dem industriell wichtigsten Cellulosederivat, wird Cellulose mit wässriger NaOH-Lösung vorgequollen und so ihre supramolekulare Struktur teilweise aufgebrochen

(Alkalicellulose). Im Zuge der Reaktion, die unter heterogenen Bedingungen abläuft, kommt es zu einer partiellen Umsetzung der im Polymer vorhandenen Hydroxylgruppen mit dem Derivatisierungsreagenz (Alkylchloride, Oxirane). In Abhängigkeit von der Zugänglichkeit und der Reaktivität der Hydroxylgruppen ergibt sich eine mehr oder weniger statistische Verteilung der Substituenten innerhalb der einzelnen Monomereinheit, entlang der Polymerkette (Heterogenität 2. Ordnung) sowie zwischen den Polymerketten (Heterogenität 1. Ordnung) (Abb. 1-4). Insbesondere kristalline Bereiche, die nicht aufgeschlossen wurden, werden nur zu einem geringen Grad substituiert.

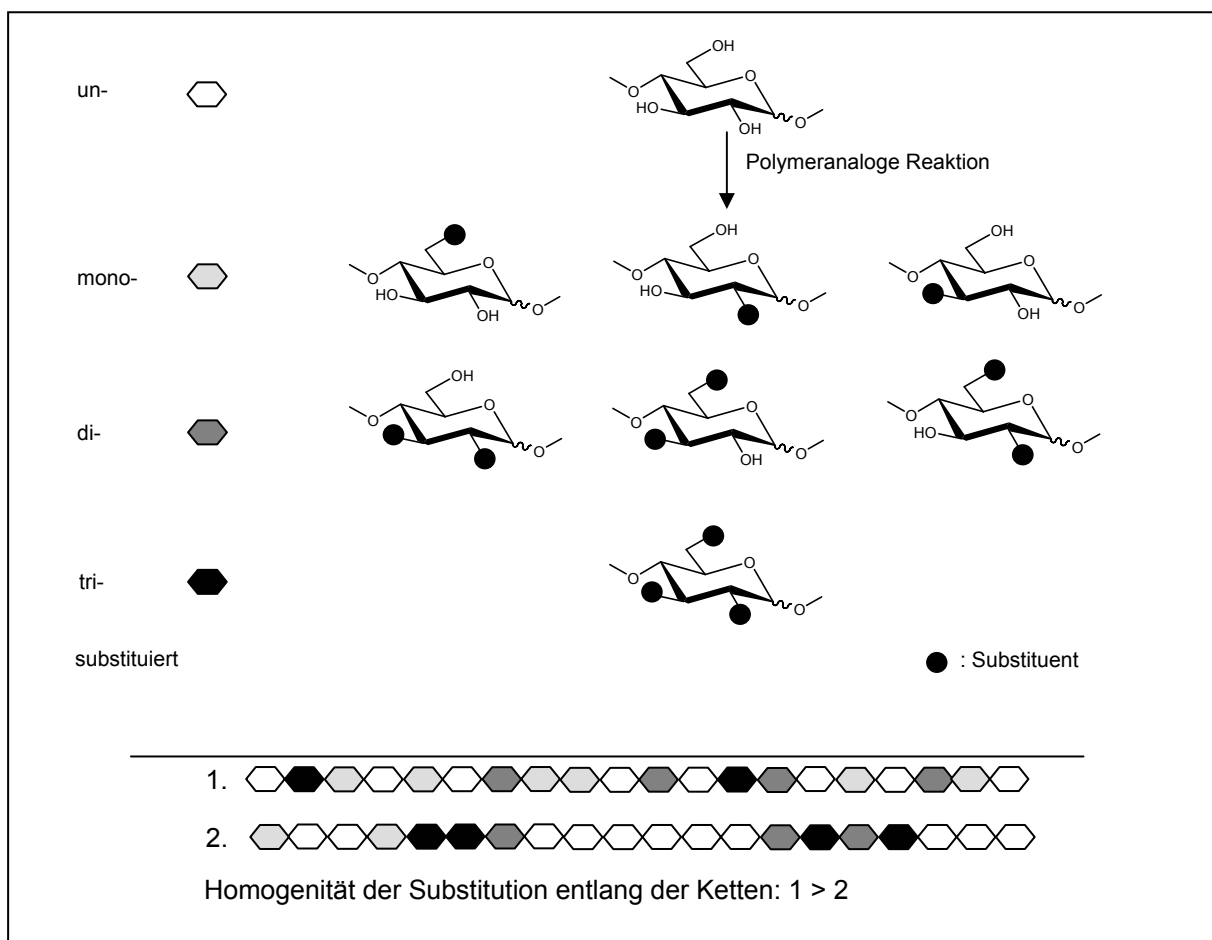


Abb. 1-4 Polymeranaloge Umsetzung an 1,4-Glucanen: Schematische Darstellung der möglichen Substitutionsmuster auf der Monomerebene sowie Verteilung der Substituenten in zwei Polymerensträngen mit 1. stärker statistischer und 2. blockartiger Substitution (DS = 1).

Während in nativer Cellulose die hohe Dichte an inter- und intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen für den rigiden Aufbau der Fasern und deren Unlöslichkeit in Wasser verantwortlich ist, führen die durch Derivatisierung eingeführten funktionellen Gruppen zu einer Störung der Überstruktur und dadurch zu

einer verbesserten Wasserlöslichkeit. Zusätzlich kann es zur Ausbildung von hydrophoben Wechselwirkungen bei unpolaren Substituenten (z.B. Methyl, Ethyl) bzw. ionischen Wechselwirkungen bei geladenen Gruppen (Carboxymethyl) kommen. Vereinzelt auftretende Nebervalenzbindungen sind sehr schwach, gewinnen aber dann an Bedeutung, wenn sie kumuliert auftreten. Daher spricht man bei diesen Kräften von kooperativen Wechselwirkungen. Bereiche mit hoher Substitution verbinden Polymermoleküle durch physikalische Wechselwirkungen miteinander (junction zones), während die dazwischen liegenden, niedrig substituierten Bereiche in dem entstehenden Netzwerk die Poren bilden. Sie sind für die Wasserlöslichkeit und Wasserbindung verantwortlich. Die Stärke von Nebervalenzbindungen wird neben der Polymerstruktur durch weitere Einflussfaktoren wie der Temperatur, dem pH-Wert oder der Salzkonzentration beeinflusst.

1.4.2 Thermoreversible Gelierung

Ein bei industriell hergestellter Methylcellulose auftretendes Phänomen ist die thermoreversible Gelierung, die ebenfalls auf kooperative Wechselwirkungen zurückgeführt wird. Da in homogener Lösung hergestellte Methylcellulose diese Eigenschaft nicht aufweist^[39,40,41], muss die Herstellungsart entscheidend für die späteren Eigenschaften des Produktes sein. Wie bereits beschrieben, erfolgt die technische Herstellung von Methylcellulose in einem heterogenen Prozess, in dessen Verlauf native Cellulose in wässriger Natronlauge vorgequollen und mit Methylchlorid als Alkylierungsmittel bis zu einem Substitutionsgrad (DS, durchschnittliche Anzahl an Substituenten pro Anhydroglucose-Einheit) von etwa 1,5 - 2 umgesetzt wird (slurry-Prozess). Höher und niedriger substituierte Methylcellulosen sind in Wasser unlöslich. Die auf diesem Wege hergestellten Produkte besitzen eine heterogene Struktur mit höher (hydrophob) und niedriger (hydrophil) methylierten Bereichen (siehe auch Abschnitt 1.4.3).

Im Gegensatz zu den meisten anderen Hydrokolloiden wie Agarose^[42,43,44,45,46] oder Gelatine, bei denen die Ausbildung von Netzwerken und somit eine Gelierung nach Abkühlung bei niedriger Temperatur beobachtet wird, tritt die Gelbildung bei Methylcellulose bei Temperaturerhöhung ab etwa 60 °C ein, wie Heymann bereits 1935 beobachtete^[47,48].

Unter thermodynamischen Aspekten ist bei einer gegebenen Temperatur ein System, in diesem Fall der Lösungs- oder der Gelzustand, stabil, wenn beim Übergang zu diesem Zustand $\Delta G < 0$ ist (Gl.(1)).

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (1)$$

Bei der Verflüssigung von Agarose- oder Gelatinehydrogelen nimmt das System Energie auf, um kooperative Wechselwirkungen zu lösen ($\Delta H > 0$). Dieser Vorgang wird begleitet von einer Zunahme der Flexibilität und somit Entropie ($\Delta S > 0$). Wenn bei Temperaturerhöhung der negative Entropietherm den Enthalpietherm übersteigt, setzt Verflüssigung ein. Bei der hydrophoben Gelierung, wie sie bei Methylcellulose auftritt, ist die höhere freie Energie des Lösungszustandes auf hochgeordnete Käfigstrukturen von Wassermolekülen um hydrophobe Bereiche zurückzuführen. Dadurch besitzt die Lösung eine geringere Unordnung als das Gel und der Entropietherm führt bei Erhöhung der Temperatur zur Gelierung^[49,50,51].

In der Vergangenheit untersuchte man Methylcellulose/Wasser-Systeme vorwiegend anhand ihrer rheologischen Eigenschaften oder ihrer Trübung und versuchte daraus, die zur Gelierung führenden Mechanismen abzuleiten. Die Bestimmung der Substituentenverteilung in den Monomeren und entlang der Kette war bei den Untersuchungen von untergeordneter Bedeutung bzw. mit den vorhandenen Methoden noch nicht möglich.

Rees schlug ein Modell vor, in dem hochmethylierte Bereiche Micellenähnliche Aggregate bilden und dadurch bei Temperaturerhöhung eine Phasenseparation zwischen zwei flüssigen Phasen einsetzt^[49]. Die hydrophilen Anteile des Polymers sollen einer Coaleszenz entgegenwirken.

Durch Vergleich der Röntgendiffraktogramme von Methylcellulose-Filmen und Gelen mit dem von permethylierter Cellulose zeigten Kato *et al.* erstmals, dass die Verzweigungspunkte in Methylcellulose-Gelen aus tri-O-methylierten Glucoseeinheiten bestehen und berechneten, dass diese Verzweigungs“punkte“ zwischen 4 und 8 Bausteine lang sind^[52,53]. Wie andere auch beobachtete er einen zweistufigen Gelierungsprozess und interpretierte die zweite Stufe als eine bei höheren Temperaturen eintretende Assoziation von geringer substituierten Bereichen.

Haque und Morris untersuchten mittels optischer Drehung, Lichttransmission, NMR-Spektroskopie und rheologischen Methoden die Eigenschaften von 1 - 10 %igen Lösungen einer Methylcellulose und zogen daraus ebenfalls Rückschlüsse über die Vorgänge während des Gelier- bzw. Schmelzprozesses^[54]. Die G'/T -Kurve zeigte nach anfänglicher Abnahme von G' ein zweistufiges, wellenförmiges Ansteigen (Abb. 1-5a). Nach Haques und Morris' Interpretation deuteten die Beobachtungen darauf hin, dass die Segmente zwischen den unsubstituierten, kristallinen Bereichen bei schwacher Erwärmung analog zum oben diskutierten Gelierverhalten von Agarose und Gelatine flexibler werden (hydrophile Gelierung). Dadurch können sie die Ausrichtung einnehmen, die dann bei höherer Temperatur zur Gelierung führt (Abb. 1-5b). Beim Gelierungsprozess wird das hydrodynamische Volumen der kristallinen Bereiche durch die sie wie Tentakel umgebende Polymerstränge enorm vergrößert, was eine Viskositätserhöhung zur Folge hat. Im zweiten

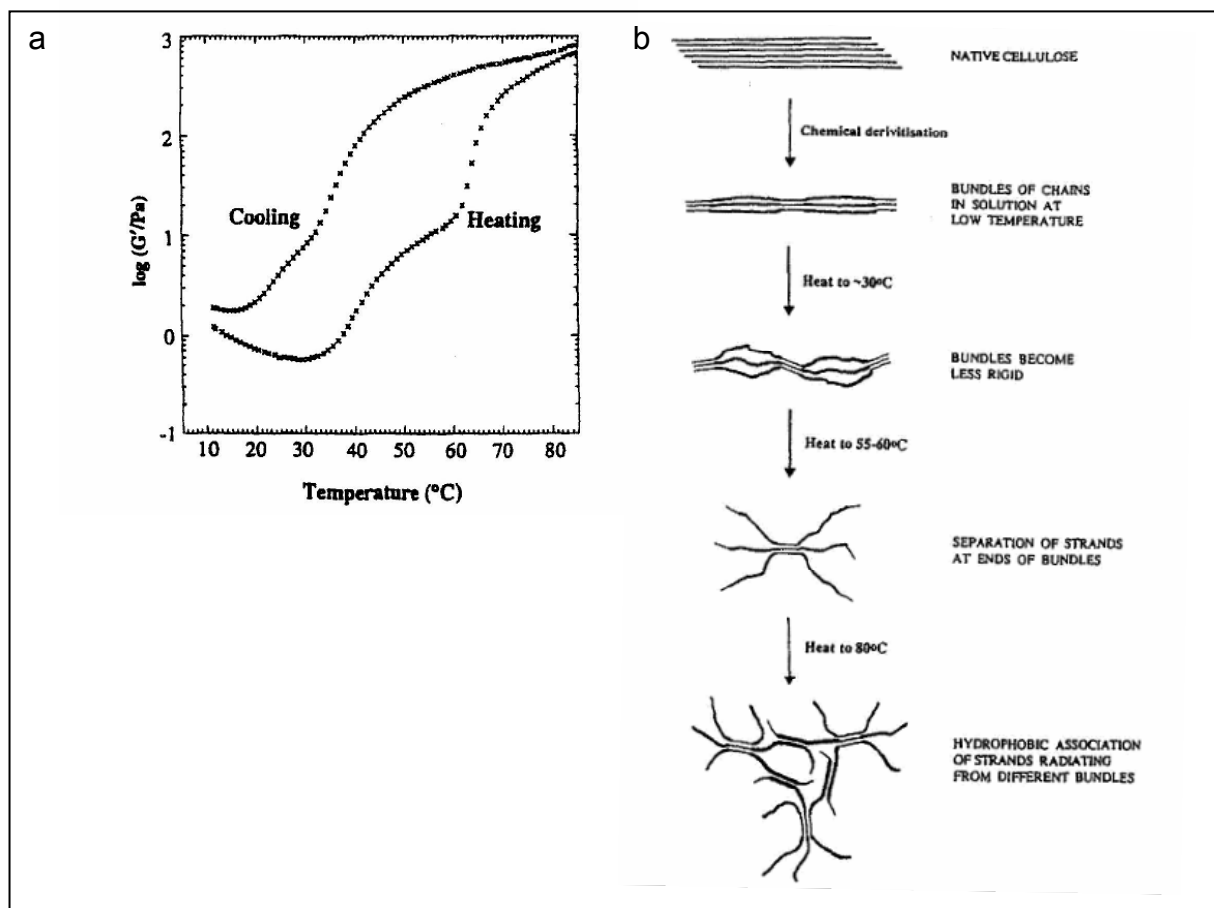


Abb. 1-5: **a)** Temperaturabhängigkeit von G' beim Erhitzen und Abkühlen einer 1%igen Methylcellulose-Lösung (1 °C / min) **b)** Modell der strukturellen Veränderungen während der thermoreversiblen Gelierung von Methylcellulose^[54]. Dünn gezeichnete Bereiche: niedrige Substitution, dick gezeichnete Bereiche: hoher Methylierungsgrad

Schritt wird schließlich das Netzwerk durch Aufbrechen der Hydrathüllen um hydrophobe Bereiche und anschließende Aggregation aufgebaut.

Das bei niedrigerer Temperatur abweichende Verhalten wurde auch von Kobayashi *et al.*^[55] sowie Li^[56] beschrieben und durch hydrophile Wechselwirkungen erklärt. Den zweiten Gelierungsschritt führten Kobayashi *et al.* auf hydrophobe Wechselwirkungen zurück und deuteten die während der dritten Stufe eintretende Trübung als eine inhomogene Konzentrations-Verteilung, die durch eine Phasenseparation hervorgerufen wird^[55].

1.4.3 Strategien zur Einführung nicht-statistischer Substitutionsmuster

Die Zusammenhänge zwischen der Substituentenverteilung von Cellulose- und Stärkederivaten und den daraus resultierenden kooperativen Wechselwirkungen sind bisher nur unzureichend untersucht worden, da geeignete, definierte Modellsubstanzen nur schwer zugänglich sind. Während eine regioselektive Umsetzung von Hydroxylgruppen durch Ausnutzung sterischer und elektronischer Effekte unter Verwendung geeigneter Schutzgruppen möglich ist, kann eine definierte Substituentenverteilung entlang der Polymerketten nicht erreicht werden. Da jedoch kooperative Wechselwirkungen weniger durch die Substituentenverteilung in den Monomereinheiten als durch die Verteilung entlang der Kette beeinflusst werden (siehe Kapitel 1.4.1), sind gerade Derivate mit ausgeprägter Heterogenität entlang der Polymerkette für Untersuchungen zur Struktur-Wirkungs-Beziehung interessant. Es wäre daher wünschenswert blockartig substituierte Derivate zu synthetisieren, die interessante Eigenschaften erwarten lassen und als Modellsubstanzen für Struktur-Wirkungs-Untersuchungen dienen könnten.

Folgende Synthesestrategien finden in der Polymerchemie Anwendung:

- Polymeranaloge Umsetzung des nativen Polymers (Cellulose, Stärke)
- *De novo*-Synthese ausgehend von reaktiven Monomeren
- Synthese ausgehend von Makromonomeren

In der Vergangenheit wurden bereits Versuche unternommen, Polymere, insbesondere Cellulosederivate, mit nicht-statistischer Substitution durch eine polymeranaloge Umsetzung zu erhalten. Wie die folgenden Beispiele zeigen, sind diese Strategien jedoch nicht geeignet, ein blockartiges Substitutionsmuster einzuführen.

Wird die Reaktion in wasserfreiem Medium mit festen NaOH-Partikeln als Base durchgeführt (heterogene Reaktionsführung), können Derivate mit besonders hohen Anteilen an un- und trisubstituierten Glucose-Einheiten erhalten werden. Die Reaktion findet unter diesen Bedingungen an der Oberfläche der NaOH-Partikel statt, an der Cellulosemoleküle adsorbiert werden. Ein Vergleich zwischen der theoretisch in einer dicht gepackten Monoschicht vorhandenen Menge Polymer und dem tatsächlich beobachteten Wert (bis zu 2 mg/m^2 bei Polymeren) zeigte, dass nur Teile der Polymerketten direkten Kontakt zur Oberfläche haben. Nach dem Modell von Fler und Scheutjens werden nur Sequenzen des Cellulosemoleküls an der Oberfläche adsorbiert (trains), die von nicht-adsorbierten Bereichen (loops) unterbrochen werden^[57]. Die Kettenenden (tails) ragen vorzugsweise in die Lösung hinein. Die adsorbierten Bereiche können als Summe von einzelnen Segmenten aufgefasst werden, von denen jedes einzelne ein Kontaktpunkt mit der Oberfläche darstellen kann. Die Stärke der Adsorption hängt unter anderem von der Polymerkonzentration, dem Polymerisationsgrad, der Flexibilität sowie der Adsorptionsenergie pro Segment ab. Die im Vergleich zu niedermolekularen Verbindungen stärkere Adsorption erklärt sich aus der geringen Wahrscheinlichkeit, dass zeitgleich alle Wechselwirkungen der Kontaktpunkte in einem Segment aufgehoben werden. Eine Desorption eines Polymermoleküls findet daher nur in geringem Ausmaß statt.

Liebert und Heinze führten Versuche zur Acylierung sowie zur Darstellung von Methylcellulose aus Celluloseacetat in protischen Lösungsmitteln unter Verwendung von festem NaOH als Base durch und prägten den Begriff der induzierten Phasenseparation^[58]. Mischnick und Kühn beobachteten nach Methylierung von Amylose in DMSO mit festem NaOH ein bimodales Substitutionsmuster mit erhöhten Anteilen an un- und 2,3,6-O-methylierten Glucose-Einheiten und entsprechenden oligomeren Sequenzen^[59]. Auf den genannten Wegen ist es jedoch nicht möglich, so selektiv zu derivatisieren, dass blockartig substituierte Cellulosederivate im Sinne eines Blockcopolymers erhalten werden. Auch wenn die Substituentenverteilung entlang der Kette nicht mehr statistisch sondern „blockähnlicher“ ist, treten auf der Monomerebene

weiterhin alle acht möglichen Substitutionsmuster auf. Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass die bei diesen Polymeren auftretende Bimodularität mit hohen Anteilen an un- und 2,3,6-O-methylierten AGUs mit einer Heterogenität 1. Ordnung einher geht^[60].

Entgegen der Synthese von niedermolekularen Substanzen, die durch geeignete Reinigungsschritte in einheitlicher Form gewonnen werden können, führen polymeranaloge Umsetzungen stets zu Gemischen. Werden die Reaktionsbedingungen variiert, verändert sich die Zusammensetzung der Produkte, so dass die physikalischen Eigenschaften stark voneinander abweichen können. Diese Tatsache ist sicherlich eine Ursache, warum die in der Literatur angegebenen Untersuchungen an Methylcellulosen vielfältig sind und erschwert deren direkten Vergleich.

Die *de novo* Synthese von Polysacchariden kann ausgehend von Anhydrozuckern in Gegenwart von Lewis Säuren erfolgen und liefert mit meist hoher Stereoselektivität die entsprechenden Polymere. Eine Reihe von 1,2-, 1,3-, 1,4-, und 1,6-Anhydrozuckern wurden mit Erfolg eingesetzt^[61,62,63]. Die Copolymerisation von zwei Anhydrozuckern liefert in der Regel ein Copolymer mit statistischer Monomerverteilung^[64,65,66].

Eine Ausnahme beobachteten Uryu und Choi bei der Homopolymerisation von 1,4-Anhydro-2,3-di-O-*tert*-butyldimethylsilyl- α -D-ribopyranose (ADSR) in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Da die erhaltenen Molekulargewichte proportional dem Umsatzgrad waren, beschrieben sie die Reaktion, wenn auch wegen der hohen Polydispersität von 1,61 nicht als lebend, dennoch als Polymerisation mit „lebendem Charakter“^[67]. Daraufhin führten sie erfolgreich die zweistufige Copolymerisation von ADSR mit 1,4-Anhydro-2,3-di-O-benzyl- α -D-ribopyranose (ADBR) in Gegenwart von 3 Mol% $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ durch und erhielten 1,4-Ribofurane als Diblockcopolymere. Die Charakterisierung erfolgte per GPC ($M_n = 110 \cdot 10^3$ g/mol, Polydispersität (PD) = 1,73) und anhand der ^{13}C -NMR Spektren, in denen die C^1 -Signale beider Bausteine jeweils ein Signal zeigen, die mit denen der entsprechenden Homopolymere identisch waren – ein Hinweis auf hohe Blocklängen. Weitere Versuche führten zu Copolymeren mit 1,5-furanosiden und 1,4-pyranosiden Blöcken oder mit Ribose- und Xylosesequenzen. Als Katalysatoren dienten neben $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ auch SbCl_5 oder PF_5 . Eine Bestimmung der Blocklängen und eine Untersuchung, ob neben den

Diblockcopolymeren durch Transglykosylierungen auch Multiblockcopolymere entstanden waren, wurden nicht durchgeführt.

Einen anderen Zugang zu blockweise substituierten 1,4-Glucanen stellt die von Kamitakahara und Nakatsubu durchgeführte *de-novo* Synthese von Block-Cooligomeren aus 2,3,6-O-methylierten und geschützten Cellooligosacchariden dar^[68]. Ausgehend von Cellobiose konnten so durch Glykosylierung von Glykosylfluoriden in Kombination mit ringöffnender Polymerisation von Orthopivalaten Di- und Triblock-Cooligomere bis zu einem Polymerisationsgrad von 8 synthetisiert werden. Die Oligosaccharide wurden auf ihre oberflächenaktiven Eigenschaften hin untersucht^[69].

Da jedoch erst ab einem DP von etwa 30 die strukturellen und physikalischen Eigenschaften von Cellulose erreicht sind^[29], ist auf diesem Weg noch einige Anstrengung nötig, um authentische Cellulosederivate mit blockartiger Substitution zu synthetisieren. Die erhaltenen Diblockcooligomere können als Modellsubstanzen für die thermoreversible Gelierung nicht herangezogen werden, da die Bildung eines Netzwerkes mindestens zwei Kontaktpunkte pro Molekül erfordert, was erst beim ABA-Typ erfüllt ist.

Es ist zu erwarten, dass die von Monomeren ausgehende *de novo*-Synthese von Blockcopolymeren einen hohen synthetischen Aufwand erfordert. Es erscheint daher sinnvoll, zur Synthese auf Makromonomere zurückzugreifen, die in Form der Cyclodextrine zugänglich sind. Dieses Prinzip liegt der vorliegenden Arbeit zugrunde. Die auf diesem Gebiet bekannten Arbeiten werden in den Kapiteln 4.1 und 5.1 vorgestellt.

2 Zielsetzung

Die Eigenschaften von Polysaccharidderivaten in Lösungen lassen sich unter anderem auf kooperative Wechselwirkungen zurückführen, die maßgeblich durch die Verteilung der Substituenten entlang der Polymerketten bestimmt werden. So wird die bei wässrigen Lösungen von Methylcellulose zu beobachtende thermoreversible Gelierung auf hydrophobe Wechselwirkungen zwischen hochmethylierten Bereichen zurückgeführt, die sich bei Temperaturerhöhung ausbilden. Diese Arbeit soll einen Beitrag zur Synthese von blockartig methylierten 1,4-Glucanen leisten, die als Modellsubstanzen für die Untersuchung von kooperativen Wechselwirkungen verwendet werden können. Solche Verbindungen sind durch eine polymeranaloge Umsetzung nicht zugänglich.

Zur Darstellung blockartig substituierter 1,4-Glucane baut diese Arbeit auf die von Suzuki *et al.* erstmals durchgeführte kationische ringöffnende Polymerisation (CROP) von per-O-methylierten Cyclodextrinen als Syntheseprinzip zur *de novo*-Synthese von α/β -1,4-Glucanen^[70] und auf eigene Untersuchungen zur Copolymerisation von methylierten und deuteromethylierten Cyclodextrinen auf. Mit diesem Modellsystem sollen unter Variation des Initiators sowie deren Menge und der Reaktionszeit weitere mechanistische Untersuchungen zum Reaktionsablauf durchgeführt werden.

Die Darstellung blockartig methylierter 1,4-Glucane als Modellsubstanzen für Methylcellulose erfordert den Einsatz von reversibel geschützten Cyclodextrinen in einer Copolymerisation mit per-O-methylierten Derivaten. Eine Angleichung der Reaktivitäten soll neben der Wahl einer optimalen Schutzgruppe durch Variation der Ringgrößen angestrebt werden.

Weiterhin soll versucht werden, die Ringöffnung und den Kettenaufbau voneinander zu entkoppeln um das Kettenwachstum besser steuern zu können.

Die Charakterisierung der Polymere soll anhand der durchschnittlichen Blocklängen, des Polymerisationsgrades sowie der Stereochemie der glykosidischen Bindungen erfolgen.

3 Derivatisierung von Cyclodextrinen

Die in dieser Arbeit verwendeten Cyclodextrinderivate (Tab. 3-1) wurden gemäß einer Williamson'schen Ethersynthese hergestellt. In dieser Reaktion werden die Hydroxylgruppen in aprotischen Lösungsmitteln durch eine starke Base deprotoniert und das entstehende Alkoholat-Anion mit einem Halogenalkan in einer S_N2-Reaktion zum gewünschten Ether umgesetzt (Abb. 3-1). Eine vollständige Umsetzung aller Hydroxylgruppen wurde durch eine mehrstufige Zugabe eines Überschusses an Base und Alkylierungsmittel erreicht. Nach flüssig-flüssig Extraktion wurde das Rohprodukt je nach Derivat entweder durch Umkristallisation oder Säulenchromatographie an Sephadex LH-20 bzw. Kieselgel gereinigt. Die Charakterisierung und die Prüfung auf Reinheit wurden per ¹H-NMR Spektroskopie, ESI-Massenspektrometrie sowie ATR-IR-Spektroskopie durchgeführt. In Tab. 3.1 sind zusätzlich die Bedingungen der Herstellung und der Reinigung angegeben.

Tab. 3-1: Darstellung von Cyclodextrin-Derivaten: Verwendete Reagenzien
Me = Methyl, (Me-d₃) = Deuteromethyl, Et = Ethyl, All = Allyl, Bn = Benzyl

CD Derivat	LM	Base ²⁾	Alkylierungs- mittel ^{1,2)}	Reinigung	Lit.
Me ₁₈ -α-CD (1) (Me-d ₃) ₁₈ -α-CD (2)	DMSO	4,5 eq. NaOH	4,5 eq. CH ₃ I / CD ₃ I	Kieselgel, Aceton / Hexan (2:1)	[71]
Me ₂₁ -β-CD (3) (Me-d ₃) ₂₁ -β-CD (4)	DMSO	4,5 eq. NaOH	4,5 eq. CH ₃ I / CD ₃ I	Umkristallisation Hexan / Aceton	[71]
Me ₂₄ -γ-CD (5) (Me-d ₃) ₂₄ -γ-CD (6)	DMSO	4,5 eq. NaOH	4,5 eq. CH ₃ I / CD ₃ I	Kieselgel, Aceton / Hexan (2:1)	[71]
Et ₂₁ -β-CD (7)	DMSO	2,7 + 1,2 eq. NaOH	2,0 + 0,8 eq. C ₂ H ₅ I	Kieselgel, Hexan / Aceton (2:0,7)	[71]
All ₂₁ -β-CD (8)	DMF	6,0 eq. NaH	6,0 eq. CH ₂ CHCH ₂ Br	Kieselgel, PE / EtOAc (2:1, 1:1)	[72,73]
All ₂₄ -γ-CD (9)	DMF	6,0 eq. NaH	6,0 eq. CH ₂ CHCH ₂ Br	Kieselgel, PE / EtOAc (3:1)	[72,73]
Bn ₂₁ -β-CD (10)	DMF	18,0 eq. NaH	13,5 eq. BnBr	Kieselgel, PE / EtOAc (6:1, 3:1)	[73,74]
Bn ₂₄ -γ-CD (11)	DMF	18,0 eq. NaH	13,5 eq. BnBr	Kieselgel, PE / EtOAc (6:1, 3:1)	[73,74]

¹⁾ Die deuteromethylierten Derivate wurden unter Verwendung von CD₃I hergestellt.

²⁾ Die Mengenangaben beziehen sich auf die Gesamtmenge der Reagenzien / OH-Gruppe

Neben den per-O-methylierten Cyclodextrinen Me₁₈-α-CD (**1**), Me₂₁-β-CD (**3**) und Me₂₄-γ-CD (**5**) fanden für Modelluntersuchungen die per-O-deuteromethylierten Derivate (Me-d₃)₁₈-α-CD (**2**), (Me-d₃)₂₁-β-CD (**4**) und (Me-d₃)₂₄-γ-CD (**6**) Anwendung. Für die Herstellung von blockartig methylierten Polysacchariden mit unsubstituierten Bereichen wurden die per-O-allylierten Cyclodextrine All₂₁-β-CD (**8**) und All₂₄-γ-CD (**9**) sowie die per-O-benzylierten Derivate Bn₂₁-β-CD (**10**) und Bn₂₄-γ-CD (**11**) eingesetzt, deren Schutzgruppen nach erfolgter Polymerisation wieder abgespalten werden können (Kapitel 4.7.3.1 und Kapitel 6.2.2.1). Das per-O-ethylierte Cyclodextrin Et₂₁-β-CD (**7**) wurde nur für die Ringöffnung eingesetzt (Kapitel 5.3).

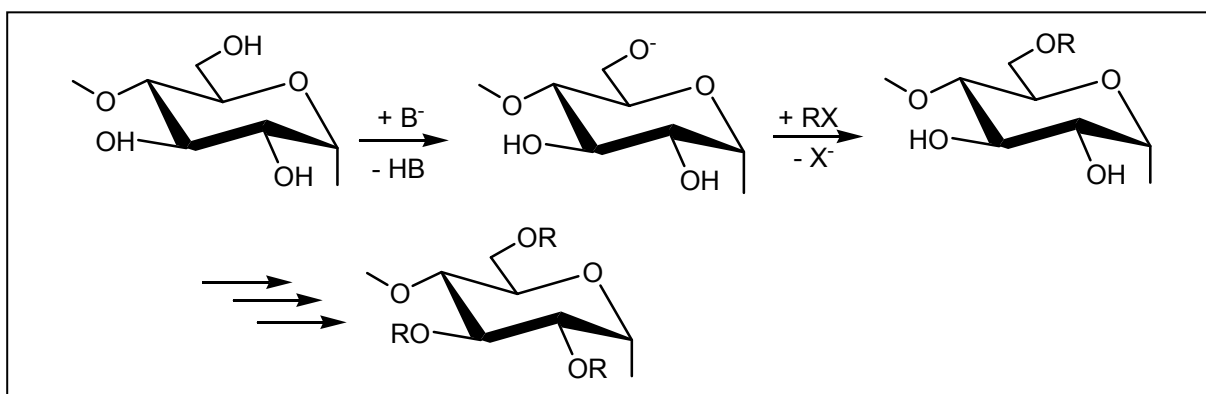


Abb. 3-1: Alkylierung von Hydroxylgruppen einer AGU mit einer Base B^- und einem Halogenalkan RX gemäß einer Williamson'schen Ethersynthese

4 Kationische ringöffnende Polymerisation

Das Ziel der vorliegenden Arbeit, lineare 1,4-Glucane mit einem blockartigen Substitutionsmuster herzustellen, lässt sich, wie bereits in der Einleitung diskutiert wurde, in einer polymeranalogen Umsetzung nicht erreichen. Die von Nakatsubo *et al.* beschriebene *de novo*-Synthese, die im Verlauf der vorliegenden Arbeit publiziert wurde, führte nur zu Di- und Triblock-Cellooligomeren, die kein ausreichend hohes Molekulargewicht besaßen^[68] um als Modellsubstanzen für die thermoreversible Gelierung geeignet zu sein. Es erscheint daher sinnvoll, beide Strategien zu verbinden, indem zunächst oligomere 1,4-Glucane in einer polymeranalogen Reaktion entsprechend derivatisiert und diese Derivate in einem nächsten Schritt miteinander zu Blockcopolymeren verknüpft werden. Als Makromonomere für eine Polykondensation kommen lineare Malto- oder Cellooligosaccharide in Frage, die jedoch als bifunktionale Bausteine vorliegen müssen, was bei den Literatur-bekannten Synthesewegen eine mehrstufige Derivatisierung erfordert. Auf dieses Syntheseprinzip wird in den Kapiteln 5 und 6 eingegangen.

Ein anderer Ansatz geht von Cyclodextrinderivaten aus, die in einer kationischen ringöffnenden Polymerisation (CROP) polymerisiert werden können, wie Suzuki *et al.* erstmals berichteten^[70]. Um über diesen Ansatz zu Blockcopolymeren zu gelangen, muss die Reaktion als Copolymerisation mit unterschiedlich substituierten Cyclodextrinderivaten durchgeführt werden. Die Reaktion ist schematisch in Abb. 4-1 abgebildet. Bevor auf die durchgeführten Polymerisationsversuche eingegangen wird, soll zunächst der Stand der Forschung einschließlich eigener Vorarbeiten zusammengefasst werden.

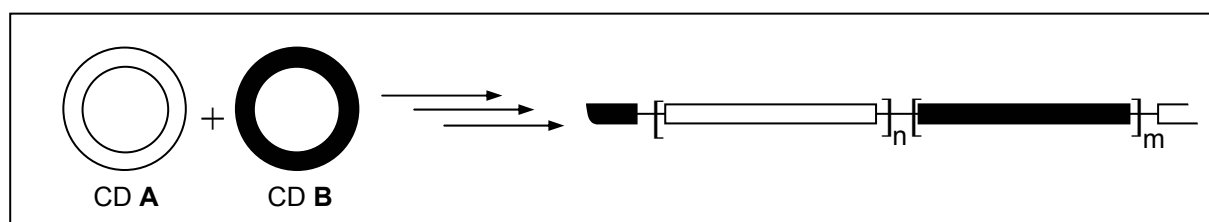


Abb. 4-1: Schematische Darstellung der kationischen ringöffnenden Polymerisation von zwei Cyclodextrinderivaten **A** und **B**. n, m: mittlere Blocklängen

4.1 CROP - Stand der Forschung

Im Jahr 2004 berichteten Suzuki *et al.* erstmals über die Darstellung von 2,3,6-O-methylierten 1,4-Glucanen durch eine kationische ringöffnende Polymerisation von per-O-methylierten Cyclodextrinen (Me-CDs)^[70]. Die Polymerisationsversuche wurden in Gegenwart von 5 – 20 mol% $\text{Et}_3\text{O}^+\text{X}^-$ ($\text{X} = \text{BF}_4, \text{PF}_6, \text{SbCl}_6$), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ oder Methyltrifluormethansulfonat (MeOTf) in Dichlormethan durchgeführt. Die Aktivierung der Cyclodextrine erfolgt durch Wechselwirkungen der Lewis-Säure mit einem glykosidischen Sauerstoff und nachfolgender Ringöffnung unter Ausbildung eines oligomeren Carboxonium-Ions, das in dem sich anschließenden Kettenwachstum zu 1,4-Glucanen polymerisiert (Abb. 4-2).

Von den erhaltenen Polymeren wurden die Molekulargewichte, die Polydispersität sowie der Anteil an β -glykosidischen Bindungen bestimmt. Die mittleren Molekulargewichte betrugen für die Polymerisation mit Et_3OPF_6 5.500 g/mol (DP 27) bis 15.700 g/mol (DP 79) für das Zahlenmittel M_n mit einer Polydispersität zwischen 1,63 und 2,55. Unabhängig von der Ringgröße der eingesetzten Cyclodextrine wurden zwischen 20 und 29 % β -glykosidische Bindungen in der Polymerfraktion gefunden. Suzuki nahm an, dass die neu verknüpften Bindungen ausschließlich in β -Konfiguration vorlagen und berechnete einen theoretischen Anteil an β -glykosidischen Bindungen von 17 % ($\text{Me}_{18}\text{-}\alpha\text{-CD}$, **1**), 14 % ($\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$, **3**) und 12 % ($\text{Me}_{24}\text{-}\gamma\text{-CD}$, **5**). Die Differenz zu den gefundenen Werten und die langsame Zunahme an β -glykosidischen Bindungen führte er auf einsetzende Kettenübertragungsreaktionen zurück. Während bei niedermolekularen cyclischen Monomeren die Reaktivität mit abnehmender Ringgröße wegen der zunehmenden Ringspannung steigt, stellte er bei Copolymerisationsversuchen mit Me-CDs fest, dass die Reaktivität mit steigender Ringgröße zunimmt. Diese Tendenz lässt sich durch den räumlichen Aufbau der Cyclodextrine erklären. Die glykosidischen Sauerstoffatome, mit denen die Lewis-Säure bei der Initiierung als auch das propagierende Carboxonium-Ion beim Kettenwachstum wechselwirken müssen, ist in den Innenraum des Konus' gerichtet, so dass sie sterisch gehindert sind. Mit zunehmender Ringgröße nimmt die Zugänglichkeit der glykosidischen Sauerstoffatome zu und die Polymerisation läuft leichter ab.

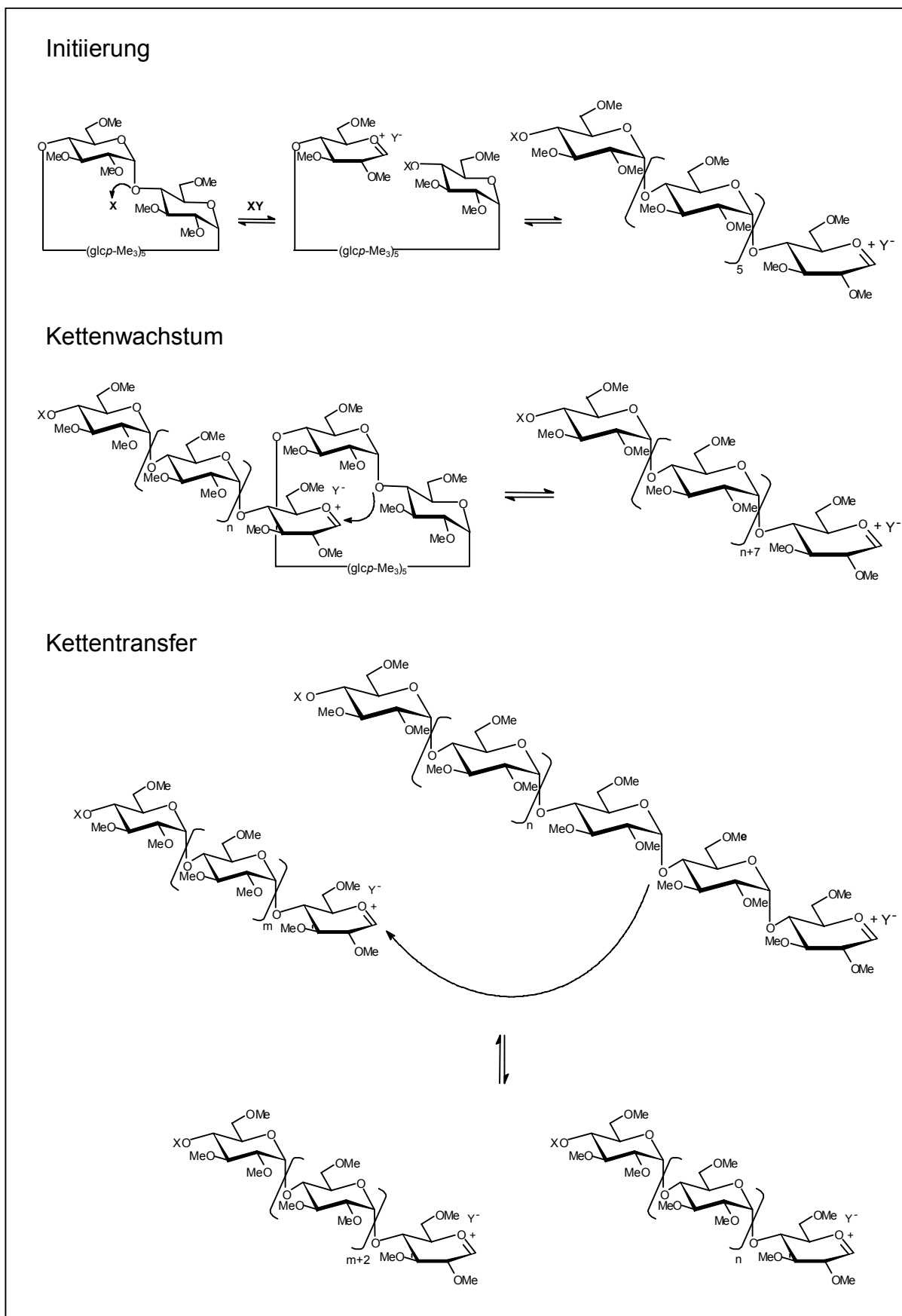


Abb. 4-2 Kationische ringöffnende Polymerisation von $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) in Gegenwart einer Lewis-Säure XY. Zur Vereinfachung wurden alle Bindungen α -konfiguriert dargestellt. An den Verknüpfungspunkten treten auch β -glykosidische Bindungen auf.

Zwei Jahre später präsentierten Suzuki *et al.* ein weiteres Initiator-System mit Iodwasserstoff als Initiator und I_2 oder ZnX_2 ($X = Cl, I$) als Aktivator^[75]. In Gegenwart von HI/I_2 beobachtete er nach Verbrauch der Ausgangsprodukte ein Ansteigen des Polymerisationsgrades und konnte so zeigen, dass die Reaktion auch über eine Polykondensation verläuft. Unter milden Bedingungen (0,1 mol% $HI + 0,05$ mol% I_2 oder 0,1 mol% $HI + 0,1$ mol% $ZnCl_2$) wurden GPC-Chromatogramme erhalten, die eine trimodale Verteilung aufwiesen (Abb. 4-3). Das entsprechende MALDI-TOF-Massenspektrum zeigte, dass es sich hauptsächlich um lineare Oligomere des Typs $HO-(glcp-Me_3)_n-OH$ mit $n = 8, 16, 24, 32, 40$ handelte. Ein aus Kettenübertragungen resultierendes Signalmuster mit $\Delta m/z$ 204 für je eine $glcp-Me_3$ -Einheit wurde nur mit sehr geringer Intensität beobachtet. Durch nur geringe Kettenübertragungen konnte der Gehalt an β -glykosidischen Bindungen mit 6 – 10 % deutlich reduziert werden. Bei anderen Produkten, die ein monomodales GPC-Profil aufwiesen, zeigten die MALDI-TOF-Massenspektren keine dominierenden Peaks, sondern eine gleichmäßige Abnahme der Intensitäten des Signalmusters $\Delta m/z$ 204 mit zunehmendem Molekulargewicht sowie vermehrt β -glykosidische Bindungen. Verglichen mit den Ergebnissen, die mit den herkömmlichen kationischen Initiatoren erhalten wurden, sind die erreichten Polymerisationsgrade bei Verwendung der HI/I_2 oder HI/ZnX_2 -Systeme etwas geringer und lagen zwischen 5.100 bis 7.500 g/mol für das Zahlenmittel M_n . Die Polydispersitäten betrugen 1,47 - 1,90.

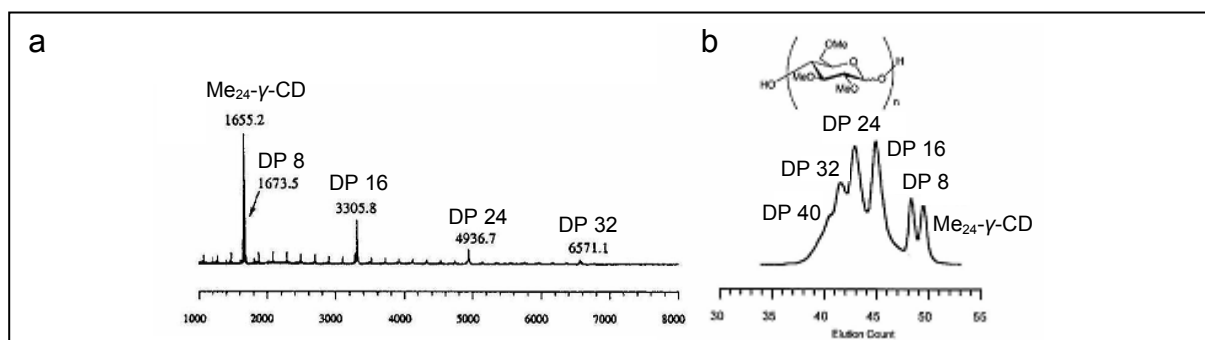


Abb. 4-3: a) MALDI-TOF-Massenspektrum und b) GPC-Profil der Polymere aus der kationischen ringöffnenden Polymerisation von $Me_{24}-\gamma-CD$ (**5**) mit 0,1 mol% $HI + 0,05$ mol% I_2 ^[75]

Aufbauend auf Suzukis erste Publikation über die CROP wurden erste Modelluntersuchungen zur Copolymerisation von Cyclodextrinderivaten durchgeführt^[76].

Folgende Voraussetzungen sollten die verwendeten Cyclodextrine aufweisen:

- einfache und vollständige Derivatisierung
- bei gleicher Ringgröße keine Unterschiede in der Reaktivität
- massenspektrometrische Unterscheidbarkeit der Glucosebausteine
- keine Diskriminierung einer der Glucosebausteine während der massenspektrometrischen Analytik

Diese Voraussetzungen werden von per-O-methylierten und per-O-deutero-methylierten Cyclodextrinen gleicher Ringgröße erfüllt. Für die Modelluntersuchungen wurden die β -Cyclodextrine $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) und $(\text{Me-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**4**) eingesetzt. Als Initiatoren fanden die bereits von Suzuki verwendeten Initiatoren $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ und Et_3OPF_6 Anwendung. Die Menge, die nötig war um die Polymerisation zu starten betrug 0,75 eq. / CD für $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ bzw. 0,60 eq. / CD für Et_3OPF_6 und lag bedeutend höher, als die, die von Suzuki *et al.* angegeben wurde. Als Grund stellte sich im Rahmen der vorliegenden Arbeit die zu geringe Reinheit der Ausgangsprodukte heraus. Die Polymerisation mit Et_3OPF_6 setzte nach einer Inkubationszeit von 1 – 2 h ein, lief dann aber rasch ab und war mit 0,75 eq. Initiator / CD nach weniger als einer Stunde vollständig. Die Ursache für die Inkubationszeit konnte nicht geklärt werden. Im Gegensatz zu Et_3OPF_6 startete $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ die Polymerisation ohne merkliche Inkubationszeit. Die Reaktionsgeschwindigkeit war jedoch deutlich langsamer. Eine vollständige Polymerisation wurde unter Einsatz von 0,7 eq. $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ / CD erst nach 22 h erreicht.

Um Aussagen über die Blockstruktur in den $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(Me-}d_3)_3$ -Polymeren treffen zu können, wurden die Polymere durch 0,1 M methanolische Salzsäure (90 °C, 1 h) partiell abgebaut und anschließend die Di- und Trisaccharide massenspektrometrisch untersucht. Aus dem Verhältnis der homogenen Oligosaccharide (AA, BB), die die Blöcke repräsentieren, und den heterogenen Oligosacchariden (AB, BA), die aus einer Übergangssequenz entstanden sein müssen, wurde die mittlere Blocklänge berechnet. Auf die Bestimmung der mittleren Blocklängen und deren Aussagekraft wird in Kapitel 4.3.3 ausführlich eingegangen.

Die so ermittelten mittleren Blocklängen waren im Anfangsstadium der Reaktion hoch, gingen jedoch bei fortschreitender Reaktion auf 2 – 3 zurück.

Verantwortlich für den Verlust der Blockstruktur war die bereits von Suzuki beschriebene Kettenübertragungsreaktion, bei der es zu einem Austausch von Polymersegmenten kommt (Abb. 4-2). Gleichzeitig kam es zu einer Zunahme des Gehaltes an β -glykosidischen Bindungen, der, ebenso wie der Polymergehalt im Polymer, mittels ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmt wurde (Kapitel 4.3.2).

Zur Bestimmung des Polymerisationsgrades wurden folgende Methoden angewendet:

- Reduktion von Cu^{2+} durch die reduzierenden Endgruppen und photometrische Bestimmung des Cu^+ -2,2'-bichinoninat-Komplexes^[77]
- Monomeranalytik mittels Gaschromatographie nach Endgruppenmarkierung und Totalabbau (siehe Kapitel 4.3.1)
- Gelpermeationschromatographie

Während die photometrische Bestimmung auf Grund der geringen Einwaagen fehlerbehaftet war und stark schwankende Ergebnisse lieferte, zeigten die durch die beiden anderen Methoden ermittelten Polymerisationsgrade in Abhängigkeit von der Reaktionszeit einen ähnlichen Verlauf. Der maximale Polymerisationsgrad betrug 147 (GPC) bzw. 143 (GC) und wurde mit 0,75 eq. Et_3OPF_6 erreicht. Nebenreaktionen, die nicht identifiziert werden konnten, führten anschließend zu einer raschen Abnahme des Polymerisationsgrades.

Wie diese Untersuchungen zeigen konnten, ist es möglich, über eine CROP zu Blockcopolymeren zu gelangen. Jedoch sind weitere Optimierungen notwendig um den Kettenabbau zu reduzieren und die Blockstruktur zu erhalten. An diesen Punkt knüpft die vorliegende Arbeit an.

4.2 Methoden zur Charakterisierung der Polymere

In diesem Kapitel werden die Methoden zur Charakterisierung der $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(Me-}d_3)_3$ -Copolymere ausführlich vorgestellt und ihre Aussagekraft, Fehlermöglichkeiten und Limitierungen diskutiert, bevor ab Kapitel 4.3 auf die Copolymerisationsversuche eingegangen wird. Besonderheiten, die bei der Charakterisierung von Copolymeren aus anderen Cyclodextrinderivaten auftraten, werden in den jeweiligen Kapiteln behandelt.

4.2.1 Abtrennung von Me-CDs und (Me- d_3)-CDs

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte die Charakterisierung der Polymere am intakten Polymer sowie nach Abbau (Monomer-, Oligomernanalytik). Das zweite Prinzip fand bei der Bestimmung des Polymerisationsgrades (Kapitel 4.2.2) und der Blocklängen (Kapitel 4.2.4) Anwendung. Diese Methoden erfordern die vorhergehende Abtrennung nicht umgesetzter Cyclodextrinderivate aus dem Produkt, die anderenfalls abgebaut werden und die Monomer- bzw. Oligomerverhältnisse verfälschen würden. Zu diesem Zweck wurde eine Festphasenextraktion (SPE) an CN-Phasen durchgeführt. Als Elutionsmittel für Me-CDs und (Me- d_3)-CDs wurden Chloroform / Hexan-Gemische (2:1 – 1:1, v/v) verwendet, die Elution der Polymere erfolgte mit Chloroform. Die Trennung wurde dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Abb. 4-4 zeigt Dünnschichtchromatogramme vor und nach Abtrennung von Me-CDs und (Me- d_3)-CDs von $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(Me-}d_3)_3$ -Polymeren.

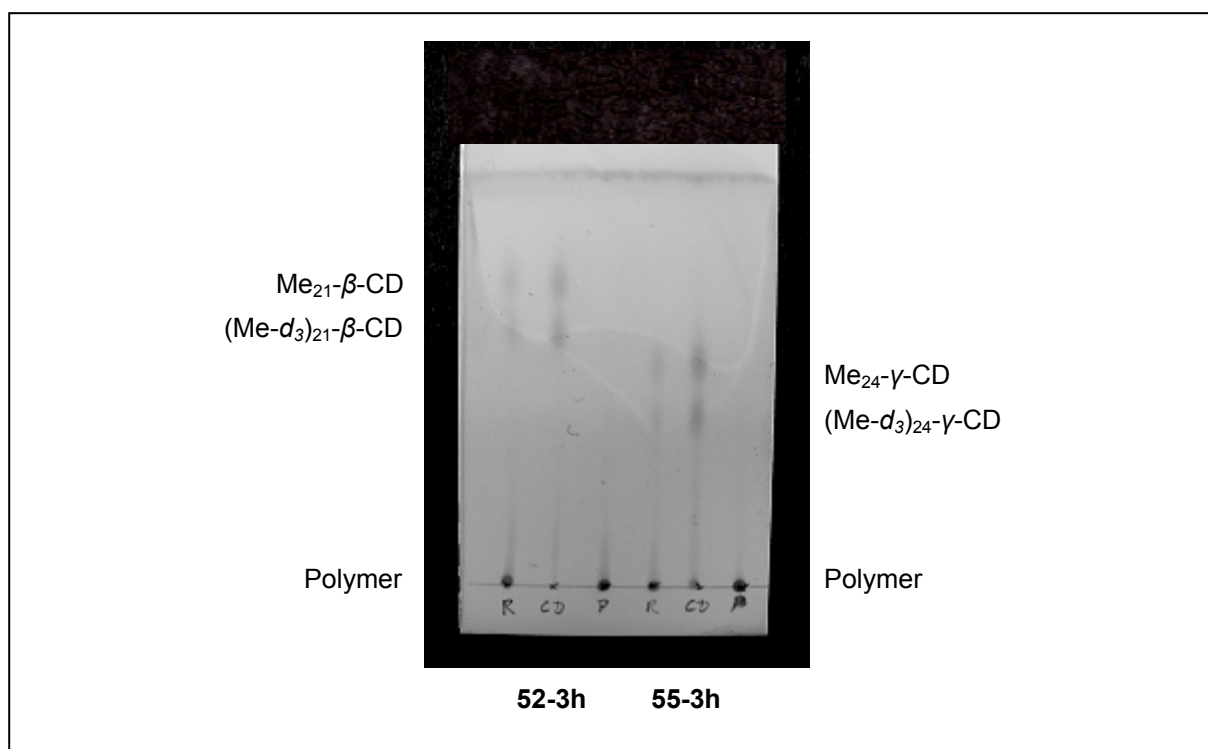


Abb. 4-4: Abtrennung der Cyclodextrine von Polymer **52-3h** und **55-3h**: Dünnschichtchromatogramm der Rohprodukte (R) sowie der Cyclodextrin-Fractionen (CD) und der Polymer-Fractionen (P) nach Festphasenextraktion an Cyano-Phasen. DC-Bedingungen: Kieselgel; Aceton (Fassware) / Hexan (1,5:1, v/v)

4.2.2 Mittlerer Polymerisationsgrad

Von den drei in Kapitel 4.1 genannten Methoden wurde die Monomeranalytik mittels Gaschromatographie nach Endgruppenmarkierung und Totalabbau weiter verfolgt, da bereits umfassende Kenntnisse in der Monomeranalytik von Polysacchariden im Arbeitskreis vorhanden waren.

Zunächst wurden die an den Enden der $glcp\text{-Me}_3/glcp\text{-(Me-d}_3\text{)}_3$ -Polymere vorliegenden freien Hydroxylgruppen alkyliert (Methylierung, Deuteromethylierung oder Ethylierung) und dadurch die terminalen AGUs markiert (Abb. 4-5). In der sich anschließenden Totalhydrolyse zu den Monosacchariden wurden sämtliche glykosidischen Bindungen gespalten, wodurch auch die Markierung des reduzierenden Endes wieder verloren ging. Nur die AGU vom ehemaligen nicht-reduzierenden Ende unterscheidet sich dann noch durch die Alkylgruppe an Position 4. Um die Flüchtigkeit der Monosaccharide für eine gaschromatographische

Untersuchung zu erhöhen, wurden sie im letzten Schritt einer Acetylierung unterworfen.

Nach diesen Reaktionsschritten liegen die ehemals nicht-reduzierenden Enden nach Methylierung als 2,3,4,6-Tetra-O-methyl- α/β -D-glucoseacetat (**12 α/β**) und 4-O-Methyl-2,3,6-tri-O-(methyl- d_3)- α/β -D-glucoseacetat (**13 α/β**), nach Deuteromethylierung als 2,3,6-Tri-O-methyl-4-O-(methyl- d_3)- α/β -D-glucoseacetat (**14 α/β**) und 2,3,4,6-Tetra-O-(methyl- d_3)- α/β -D-glucoseacetat (**15 α/β**) und nach Ethylierung als 4-O-Ethyl-2,3,6-tri-O-methyl- α/β -D-glucoseacetat (**16 α/β**) und 4-O-Ethyl-2,3,6-tri-O-(methyl- d_3)- α/β -D-glucoseacetat (**17 α/β**) vor. Aus den übrigen AGUs entstehen die 1,4-Diacetate (1,4-Di-O-acetyl-2,3,6-tri-O-methyl- α/β -D-glucose (**18 α/β**) bzw. 1,4-Di-O-acetyl-2,3,6-tri-O-(methyl- d_3)- α/β -D-glucose (**19 α/β**)).

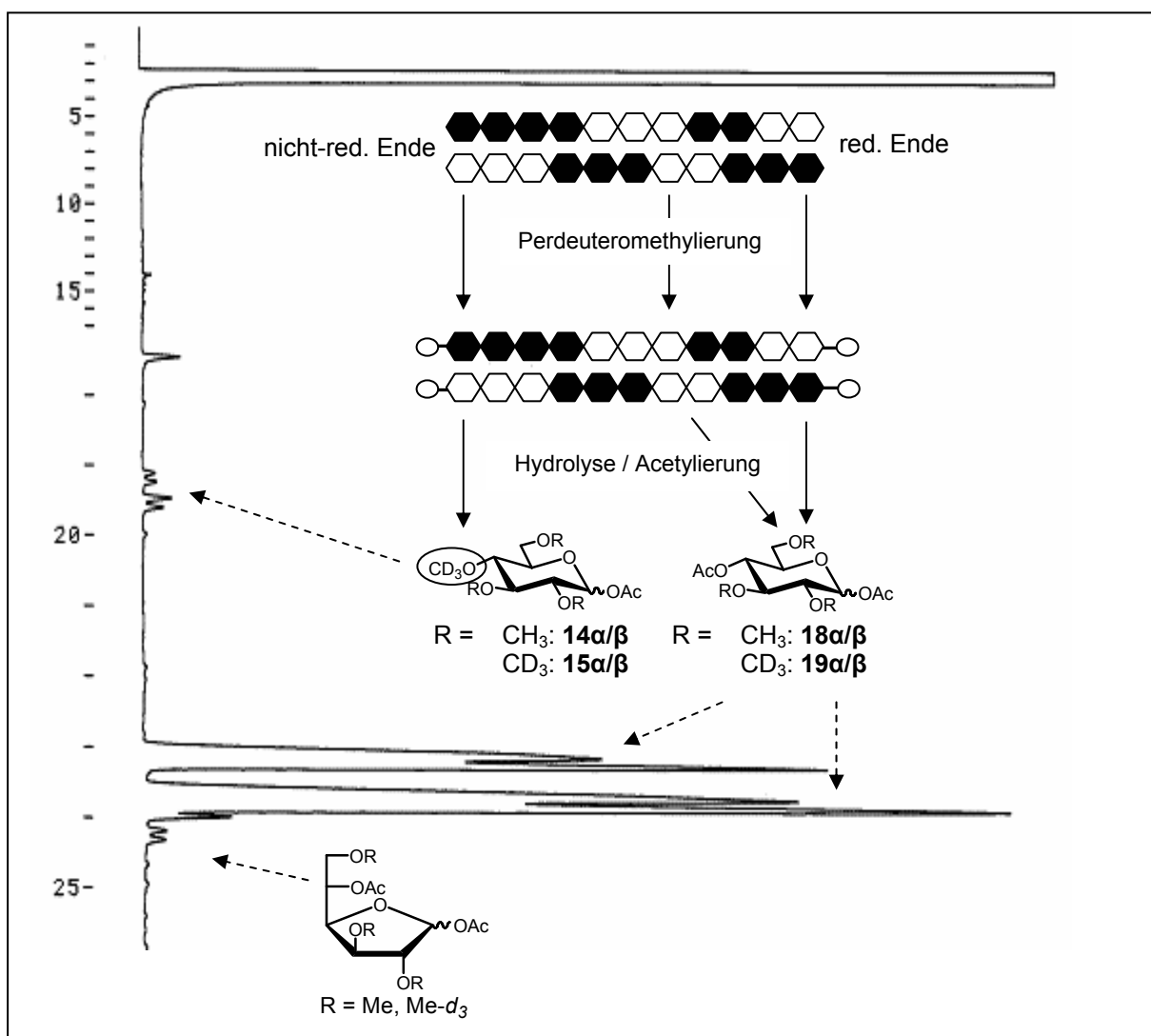


Abb. 4-5 Bestimmung des durchschnittlichen Polymerisationsgrades eines $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(Me-}d_3)_3$ -Blockcopolymers nach Deuteromethylierung, Hydrolyse und Acetylierung. Schematische Darstellung der einzelnen Schritte und Gaschromatogramm der resultierenden Monomere (T-Programm 1, siehe Kapitel 9.2).

Die so erhaltenen Monomere lassen sich gaschromatographisch trennen und unter Berücksichtigung der ECR-Faktoren (electron carbon response) für FIDs (Flammenionisationsdetektoren) quantifizieren. Aus dem Verhältnis der Flächen beider Signalmuster wurde der Polymerisationsgrad berechnet. Durch das Auftreten von α - und β -Anomeren ergaben sich charakteristische Signalmuster aus jeweils 4 Signalen (α/β und 2,3,6-O-methyliert / 2,3,6-per-O-deuteromethyliert), die die Zuordnung erleichterten. Die in geringen Mengen gebildeten Furanose-Derivate mit etwas höherer Retentionszeit wurden zur Berechnung ebenfalls berücksichtigt. Die korrekte Zuordnung wurde per GC-MS bestätigt.

4.2.2.1 Lactonbildung

Wie in Abb. 4-5 zu erkennen ist, führt diese Strategie zu übersichtlichen Gaschromatogrammen, die auch die Bestimmung höherer Polymerisationsgrade bis etwa 100 erlauben. In einigen Chromatogrammen wurde ein weiteres Signalpaar bei etwas größerer Retentionszeit als die der 4-O-alkylierten Verbindungen beobachtet (Signale **A** und **B** in Abb. 4-6a). Die EI-Massenspektren zeigten eindeutig die durch die Massendifferenz zwischen Methyl- und Deuteromethylgruppen verursachten Verschiebungen der Signale ($\Delta m/z = 3, 6, 9$), so dass es sich um eine 2,3,6-O-methylierte (**B**) und die dazu gehörende 2,3,6-O-deuteromethylierte Verbindung (**A**) handeln musste (Abb. 4-6b/c). Diese Verbindungen konnten kein anomeres Zentrum mehr besitzen, da eine Aufspaltung in jeweils zwei Signale mit identischen Fragmentierungsmustern nicht auftrat. Die Molmassen beider Verbindungen wurden aus CI-Massenspektren bestimmt und betrugen $M = 271$ g/mol für die deuteromethylierte Komponente **A** bzw. 262 g/mol für die methylierte Verbindung **B**. Auf Grund dieser Informationen wurde die Bildung von 4-O-Acetyl-2,3,6-tri-O-methyl-1,5-D-gluconolacton (**20**) und 4-O-Acetyl-2,3,6-tri-O-(methyl- d_3)-1,5-D-gluconolacton (**21**) oder der entsprechenden 1,4-Lactone **22** und **23** angenommen (Abb. 4-7).

Für Tetra-O-methyl-1,5-D-gluconolacton^[78] sowie für die Tetra-O-silyl-1,4- und -1,5-D-gluconolactone^[79] waren Literaturdaten hinsichtlich ihrer Massenspektren verfügbar, deren Fragmentierungen jedoch nicht auf das aktuelle Problem übertragen werden konnten. Deshalb wurde 2,3,6-Tri-O-methyl-D-gluconsäure (**24**) aus Me₂₁- β -CD (**3**) durch Hydrolyse und Oxidation mit Hypoiodit hergestellt^[80,81] und durch mehrmaliges Einengen einer wässrigen Lösung bei 70 °C im Stickstoffstrom

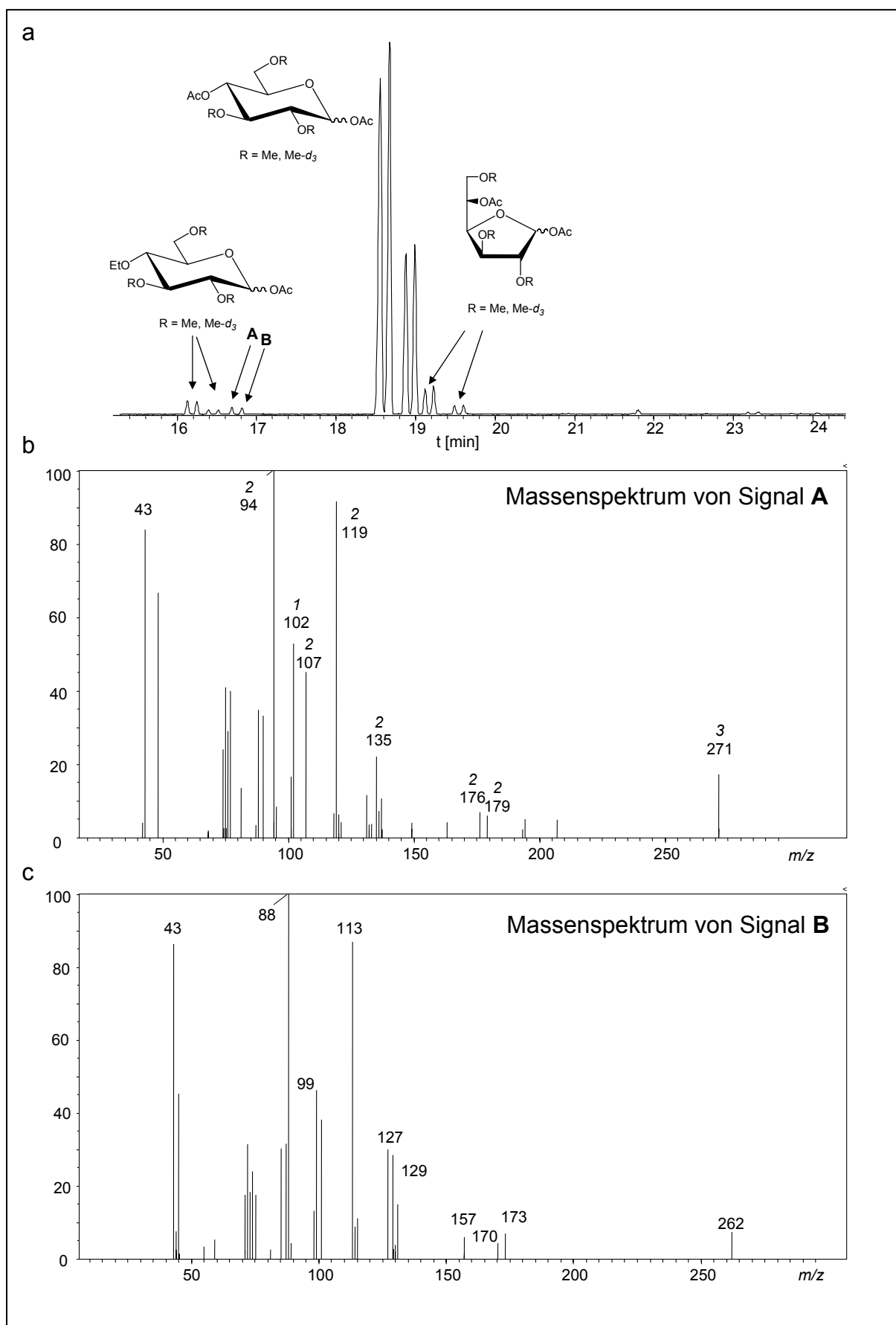


Abb. 4-6 **a**) Totalionenstromchromatogramm der nach Ethylierung, Hydrolyse und Acetylierung des $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(Me-d}_3)_3$ -Polymers **38-41h** vorliegenden Monomere sowie **b**) und **c**) die EI-Massenspektren (70 eV) der nicht zugeordneten Signale **A** und **B**. Im Spektrum der 2,3,6-O-trideuteromethylierten Substanz **A** ist über ausgewählten Signalen die Anzahl an CD_3 -Gruppen angegeben.

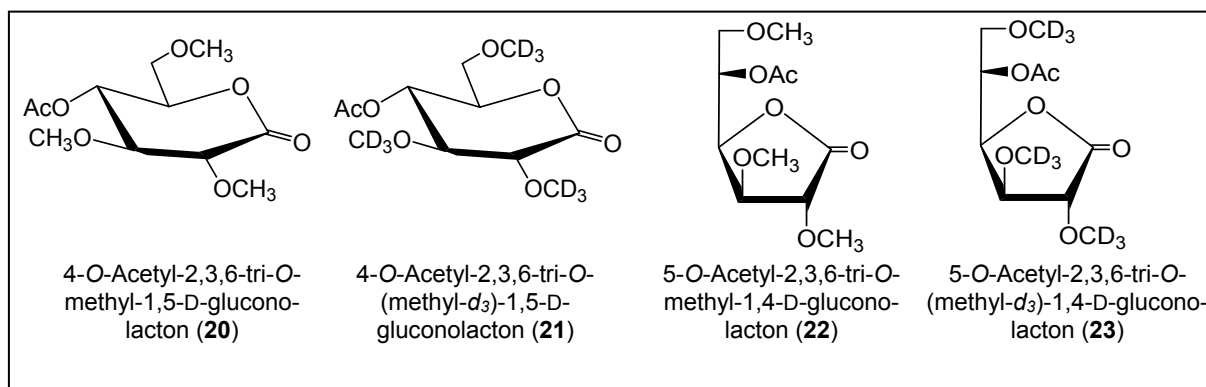


Abb. 4-7: Mögliche Strukturen der Verbindungen, die die Signale **A** und **B** im Gaschromatogramm eines $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(Me-}d_3)_3$ -Polymers nach Alkylierung, Hydrolyse und Acetylierung verursachten

lactonisiert. Nach Acetylierung wurde das Produkt per GC und GC-MS untersucht (Abb. 4-8). Das Gaschromatogramm zeigte, wahrscheinlich wegen der Bildung der 1,4- und 1,5-Lactone, zwei Peaks **B**¹ und **B**² bei 16,4 und 16,6 min. **B**² ergab ein Massenspektrum, das identisch mit dem der zu identifizierenden 2,3,6-O-methylierten Substanz **B** war, es gilt also **B** \equiv **B**². Eine Zuordnung der Ringgrößen war anhand der EI-Massenspektren jedoch nicht möglich.

In einem zweiten Versuch gelang durch Variation der Reaktionsbedingungen die ausschließliche Synthese von Lacton **B**¹. Dieses Lacton wurde säulenchromatographisch gereinigt und per NMR-Spektroskopie untersucht (Abb. 4-9). Der Kohlenstoff an Position 6 (C^6H_2) wurde über ein DEPT Spektrum erkannt und über deren $^1J_{\text{C-H}}$ -Kopplung im HSQC-Spektrum die Protonen H6a/b im ^1H -NMR-Spektrum zugeordnet. Ausgehend von diesem Signal wurden anhand des H,H-COSY-Spektrums alle weiteren Protonen-Signale identifiziert. Die Bestimmung der Ringgröße gelang schließlich über die $^3J_{\text{C-H}}$ -Kopplungen zwischen dem Kohlenstoff der Carboxylgruppe und dem Proton H5 sowie zwischen C^1 und H4 im HMBC Spektrum, wonach es sich bei dem hergestellten Lacton **B**¹ um 5-O-Acetyl-2,3,6-tri-O-methyl-1,4-D-gluconolacton (**22**) handelte. Nach dem Ausschlussprinzip kann es sich bei dem während der Polymeranalytik gebildeten Lacton **B** nur um 4-O-Acetyl-2,3,6-tri-O-methyl-1,5-D-gluconolacton (**20**) handeln. Demzufolge entspricht Lacton **A** 4-O-Acetyl-2,3,6-tri-O-deuteromethyl-1,5-D-gluconolacton (**21**). Die Berechnung der Polymerisationsgrade erfolgte unter Berücksichtigung dieser Signale.

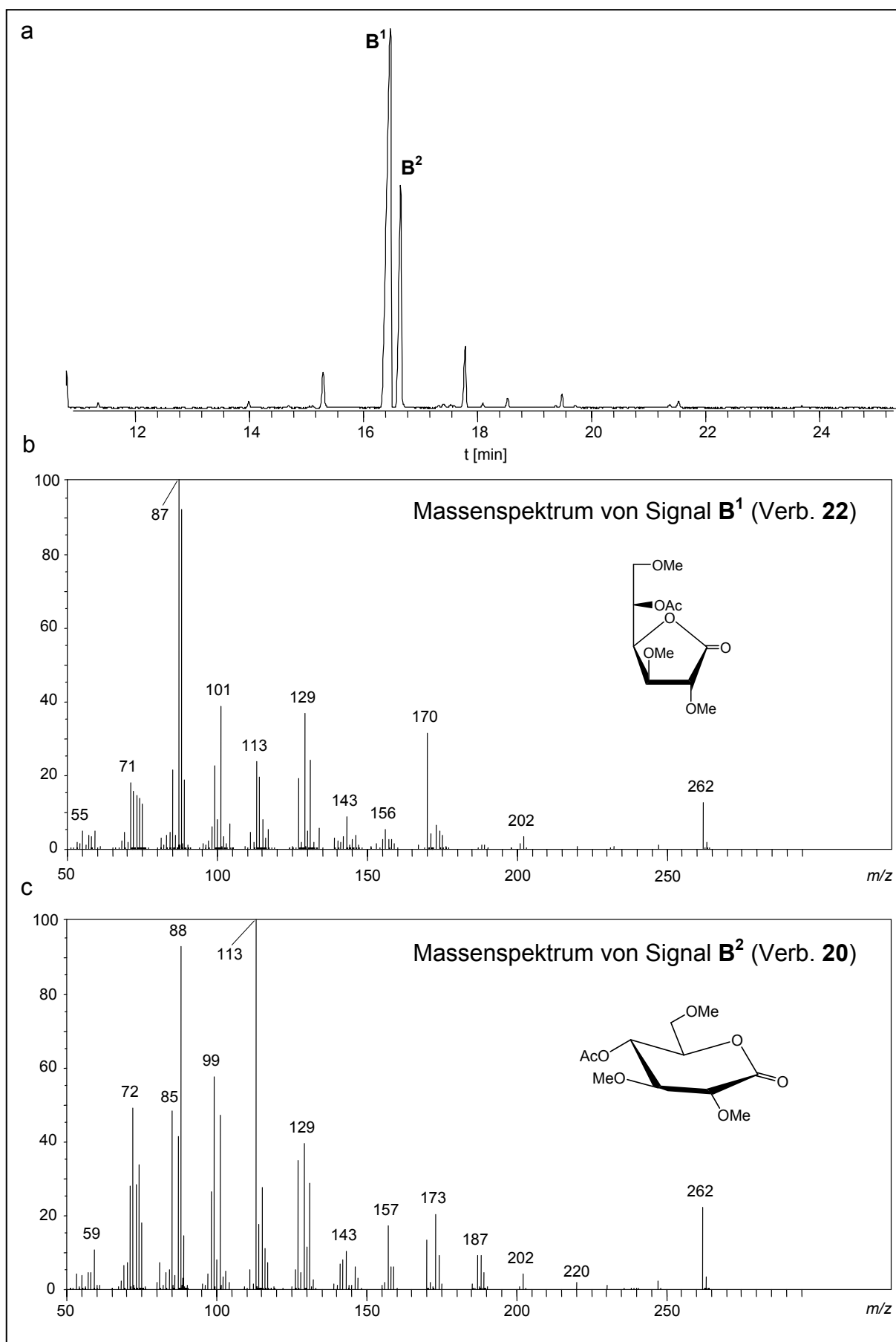


Abb. 4-8: **a**) Totalionenstrom-Chromatogramm der nach Hydrolyse von Me₂₁- β -CD (**3**), Oxidation, Lactonisierung und Acetylierung vorliegenden Gluconolactone. **b**) Massenspektrum des Signals **B¹** (5-O-Acetyl-2,3,6-tri-O-methyl-1,4-D-gluconolacton, **22**), **c**) Massenspektrum des Signals **B²** (4-O-Acetyl-2,3,6-tri-O-methyl-1,5-D-gluconolacton, **20**)

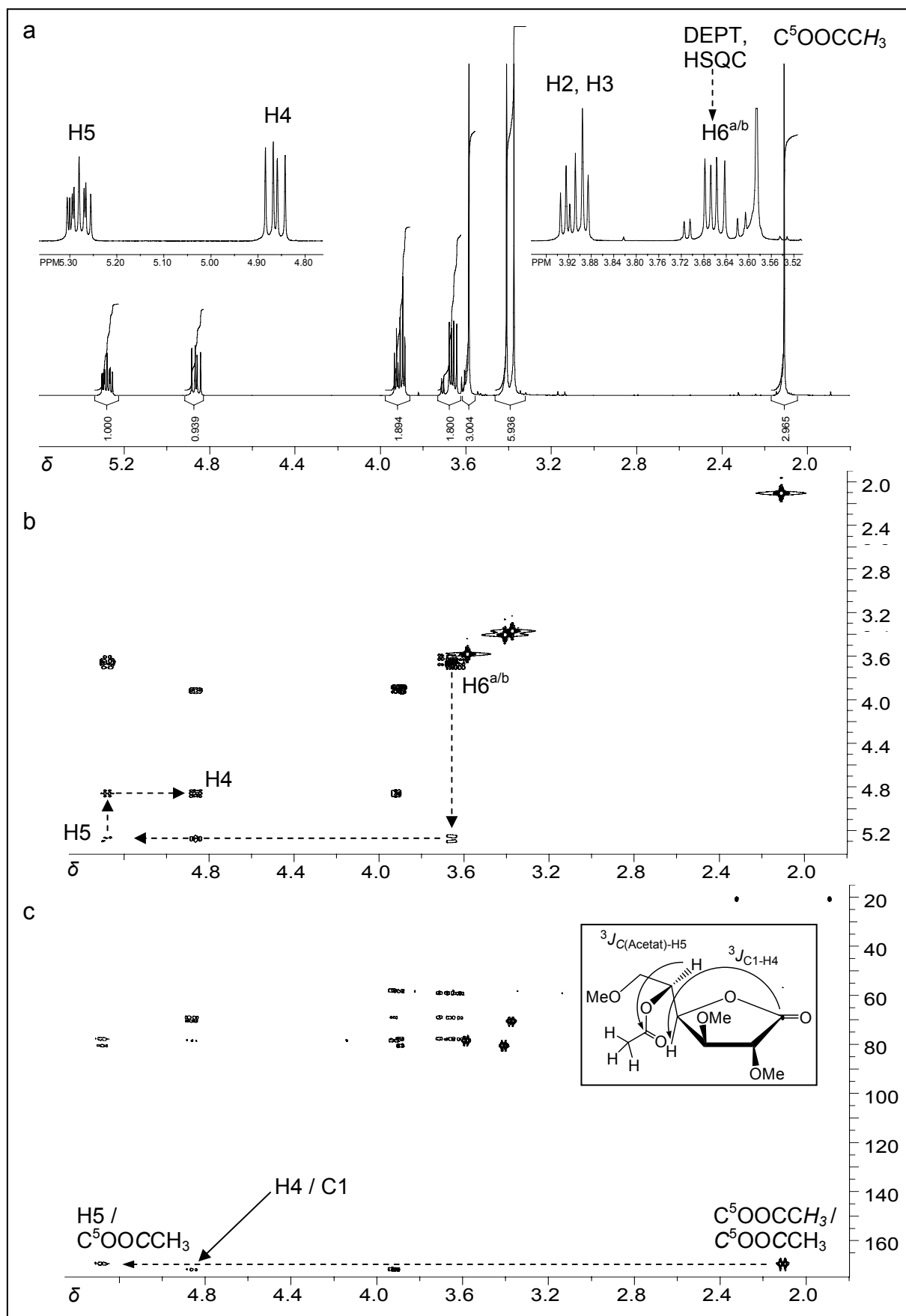


Abb. 4-9: 5-O-Acetyl-2,3,6-tri-O-methyl-1,4-D-gluconolacton (**22**) in CDCl_3 : **a**) ^1H -NMR-Spektrum, **b**) H,H-COSY-Spektrum ($^3J_{\text{H-H}}$ -Korrelation), **c**) HMBQ ($^2J_{\text{C-H}}$ und $^3J_{\text{C-H}}$ -Korrelation), Lösungen in CDCl_3

Das Auftreten von Lactonen korrelierte nicht mit dem Einsatz eines bestimmten Initiators bei der CROP. Weiterhin traten analoge Nebenprodukte bei der Bestimmung der Blocklängen nach Partialabbau nicht auf, so dass deren Bildung während der Reaktionssequenz Alkylierung – Hydrolyse – Acetylierung vermutet wurde. Aus der Literatur ist bekannt, dass DMSO / Acetanhydrid Hydroxylgruppen und die Halbacetalstruktur von Kohlenhydraten oxidieren kann^[82,83,84]. Diese Reaktion ist auch bei der Analytik der Polymere denkbar, wenn das als Lösungsmittel während der Alkylierung verwendete DMSO nicht vollständig abgetrennt wurde und somit bis zur Acetylierung mit Acetanhydrid in der Probe verblieb. Während eine Oxidation des Halbacetals auf diesem Weg vermutet wurde, konnte die Entstehung von 4-Oxo-Verbindungen durch eine Oxidation der Hydroxylgruppe an Position 4 nicht nachgewiesen werden.

Von Albright und Goldman wurde ein Mechanismus für die Oxidation von Alkoholen über die Bildung von Acyloxysulfonium-Ionen beschrieben^[84], der von Kuzuhara und Fletcher auch für die Oxidation von 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose postuliert wurde^[83] (Abb. 4-10).

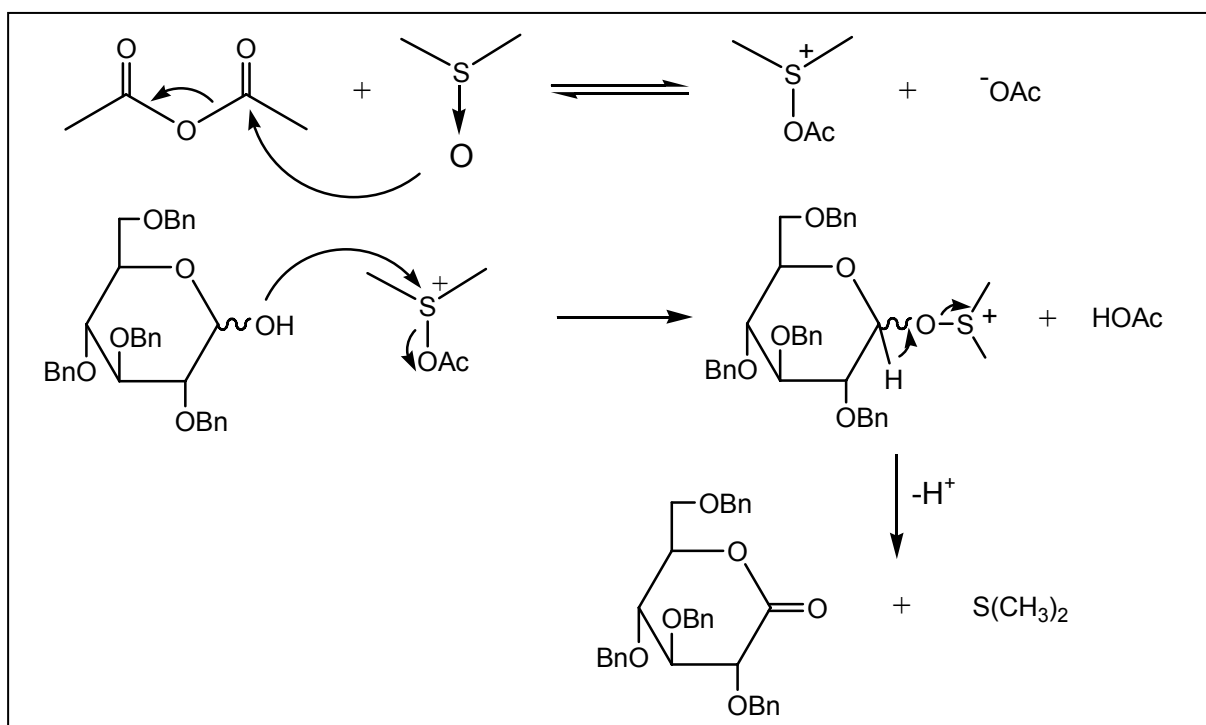


Abb. 4-10: Postulierter Mechanismus der Oxidation von 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose mit DMSO / Acetanhydrid zu 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-1,5-gluconolacton^[83,84]

Um eine Oxidation unter Bedingungen der Acetylierung nachzuweisen, wurde per-O-methylierte Cellobiose (**25**) hydrolysiert und einer Acetylierung mit 200 μL Acetanhydrid, 50 μL Pyridin und 5 μL DMSO unterworfen. Die Zugabe von Pyridin erfolgte bei Ansatz 1 zusammen mit Acetanhydrid und DMSO und bei Ansatz 2 nach 15-minütigem Rühren bei Raumtemperatur. Nach einer Reaktionszeit von 2 h bei 90 °C wurde das Produkt durch Extraktion isoliert und gaschromatographisch auf die Anwesenheit von 4-O-Acetyl-2,3,6-tri-O-methyl-1,5-D-gluconolacton (**20**) sowie 2,3,4,6-Tetra-O-methyl-1,5-D-gluconolacton (**26**) untersucht. Die Signalf Flächen wurden nach dem ECR-Konzept korrigiert und quantitativ ausgewertet.

Bei Ansatz 1 wurden 2,4 % 2,3,6-Tri-O-methyl-glucopyranose und 2,5 % 2,3,4,6-Tetra-O-methyl-glucopyranose während der Acetylierung zu den entsprechenden 1,5-Lactonen **20** und **26** oxidiert. Wurde wie bei Ansatz 2 Pyridin erst später zugegeben, ließ sich eine verstärkte Oxidation feststellen. Der Anteil an den Lactonen stieg auf 4,8 % bzw. 5,6 % an. Bei einem Blindversuch ohne DMSO (Ansatz 3) konnte keine Oxidation beobachtet werden.

Somit konnte bewiesen werden, dass es sich bei den nach Methylierung, Hydrolyse und Acetylierung der Polymere auftretenden Nebenprodukten um 1,5-Lactone handelte, die während der Acetylierung bei Anwesenheit von Spuren von DMSO aus der Alkylierung entstehen. Da bei dem vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus die Ringstruktur nicht geöffnet wird, bleibt die Ringgröße erhalten, demzufolge können aus Pyranosiden keine 1,4-Lactone gebildet werden. Um eine Oxidation zu den Lactonen zu vermeiden, muss darauf geachtet werden, dass DMSO nach der Alkylierung vollständig entfernt wird. Durch einen Reduktionsschritt zu den Alditolen kann eine Oxidation der Carbonylgruppe ebenfalls umgangen werden. Die in der Literatur ebenfalls beschriebene Oxidation von Hydroxylgruppen wurde nicht beobachtet, kann aber nicht ausgeschlossen werden.

4.2.3 Polymergehalt und Gehalt β -glykosidischer Bindungen im Polymer

Als weitere Größe zur Charakterisierung von $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(Me-d}_3)_3$ -Polymeren wurde neben dem Polymerisationsgrad der Gehalt an β -glykosidischen Bindungen im Polymer (β [%]) bestimmt. Diese entstehen bei der Verknüpfung während des Kettenwachstums sowie durch Kettenübertragungsreaktionen. Bereits

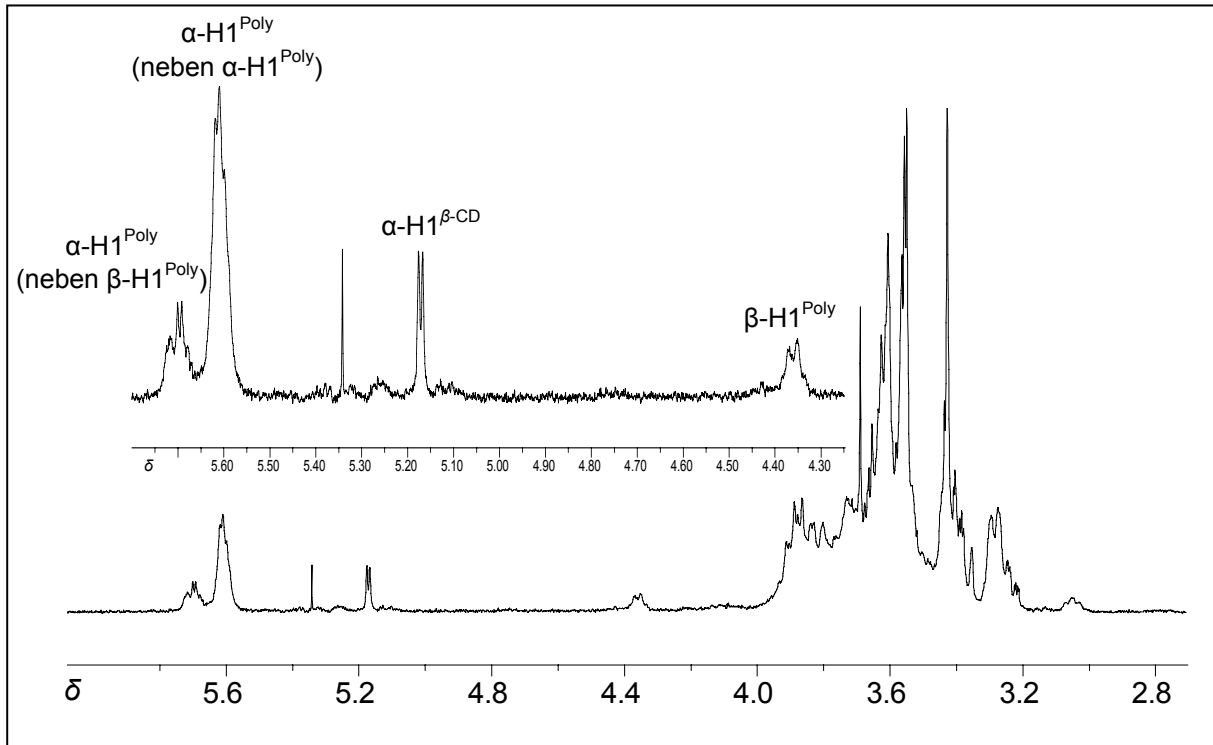


Abb. 4-11: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3) eines $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(Me-d}_3)_3$ -Polymers, $\beta = 12\%$, Poly = 90 % aus der CROP von $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) und $(\text{Me-d}_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**4**)

Suzuki *et al.* berechneten den Gehalt an β -glykosidischen Bindungen in glcp-Me_3 -Polymeren mittels ^1H -NMR Spektroskopie (Abb. 4-11, Gl. (2)). In den Spektren verursacht das anomere Proton einer AGU mit α -Konfiguration ($\alpha\text{-H1}^{\text{Poly}}$) ein Signal bei δ 5,65, während bei einer β -Konfiguration das entsprechende Signal $\beta\text{-H1}^{\text{Poly}}$ bei δ 4,35 erscheint^[70]. Durch Vergleich der Integralverhältnisse konnten wir weiterhin zeigen, dass die Schulter des Signals $\alpha\text{-H1}^{\text{Poly}}$ mit dem Signal von $\beta\text{-H1}^{\text{Poly}}$ korreliert, also von $\alpha\text{-H1}^{\text{Poly}}$ neben einer β -konfigurierten AGU verursacht wird.

Für den Fall einer nicht vollständigen Polymerisation bilden die Signale der anomeren Protonen der Ausgangsprodukte ($\alpha\text{-H1}^{\text{CD}}$) ein Dublett bei δ 5,07 ($\text{Me}_{18}\text{-}\alpha\text{-CD}$, **1**), δ 5,15 ($\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$, **3**) and δ 5,20 ($\text{Me}_{24}\text{-}\gamma\text{-CD}$, **5**), das zur Berechnung Polymergehaltes im Produktgemisch (Poly [%]) herangezogen wurde (Gl. (3)).

$$\beta [\%] = \frac{100 \cdot \int(\beta\text{-H1}^{\text{Poly}})}{\int(\alpha\text{-H1}^{\text{Poly}}) + \int(\beta\text{-H1}^{\text{Poly}})} \quad (2)$$

$$\text{Poly} [\%] = \frac{100 \cdot \int(\alpha\text{-H1}^{\text{Poly}}) + \int(\beta\text{-H1}^{\text{Poly}})}{\int(\alpha\text{-H1}^{\text{Poly}}) + \int(\beta\text{-H1}^{\text{Poly}}) + \int(\alpha\text{-H1}^{\text{CD}})} \quad (3)$$

4.2.4 Mittlere Blocklänge

Wird, wie bei der Bestimmung des Polymerisationsgrades (Kapitel 4.2.2), ein Blockcopolymer einem Totalabbau unterworfen, gehen jegliche Informationen bezüglich der Verteilung der Bausteine entlang der Polymerketten verloren. Bei einem Partialabbau jedoch bleibt diese Information in den Oligomeren erhalten, solange der Abbau statistisch und repräsentativ für das Polymer ist. Homo-Oligomere (A_n , B_m) repräsentieren die Blockstrukturen, Hetero-Oligomere (A_nB_m) dagegen

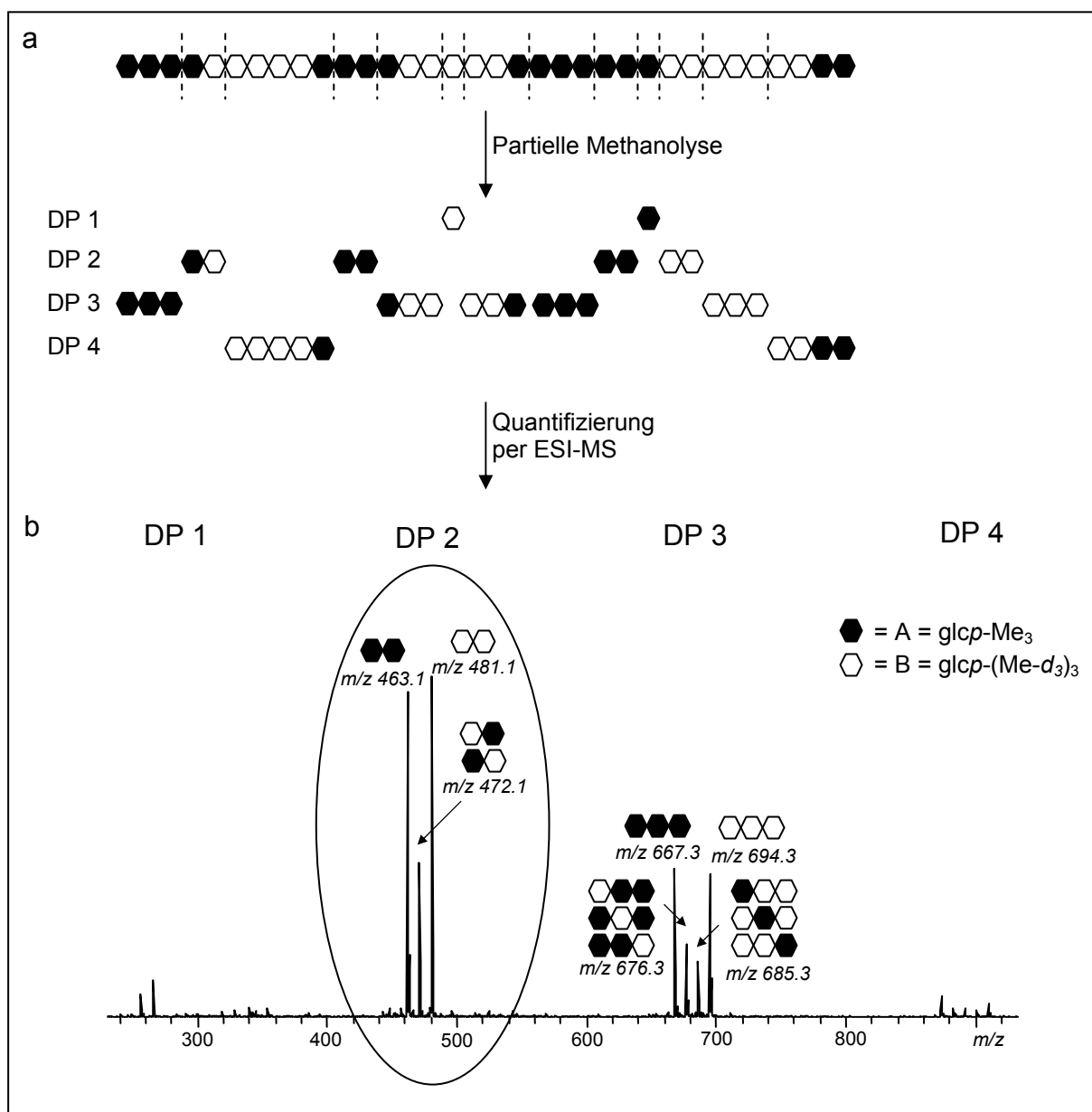


Abb. 4-12 a) Schematische Darstellung der Bestimmung der mittleren Blocklängen durch Partialabbau sowie b) ESI-Massenspektrum eines $glcp-Me_3/glcp-(Me-d_3)_3$ -Copolymers nach partieller Methanolyse. Die angegebenen m/z -Werte entsprechen den Na-Addukten der Methylglykoside.

mindestens einen Übergang AB. Aus den Verhältnissen aller auftretenden Oligomere eines Polymerisationsgrades lässt sich die Blocklänge bestimmen (Abb. 4-12). Im Gegensatz zu den heterogenen Trimeren und höhermolekularen Oligomeren können die gebildeten Dimere AB und BA nur einen Blockübergang repräsentieren. Zwischen ihnen ist daher keine Differenzierung mehr erforderlich und es genügt für die Bestimmung der Blocklängen die Unterscheidung anhand der Molekülmasse, vorausgesetzt, es gilt für die molaren Massen der Bausteine $M(A) \neq M(B)$. Für die Blocklängenbestimmung der $glcp\text{-}Me_3/glcp\text{-}(Me\text{-}d_3)_3$ -Polymere wurde die Quantifizierung der Disaccharide per ESI-MS durchgeführt. Die zwei homogenen Disaccharide AA und BB mit $A = glcp\text{-}Me_3$ und $B = glcp\text{-}(Me\text{-}d_3)_3$ unterscheiden sich auf Grund der Massendifferenz zwischen Methyl- und Deuteromethylgruppen nur um $\Delta m/z = 18$, so dass keine Unterschiede in der Flüchtigkeit und Ionisierung während der Messung zu erwarten sind. Da massenspektrometrisch eine Unterscheidung der heterogenen Trimere nicht möglich ist, wurden sie nicht zur Blocklängenbestimmung herangezogen.

Der Berechnung der mittleren Blocklängen aus den in einem Partialabbau enthaltenen Dimeren liegen folgende Überlegungen zugrunde: Bei unendlicher Kettenlänge entspricht die Anzahl an Blöcken der Anzahl an Bindungen zwischen zwei unterschiedlichen AGUs („heterogene Bindungen“). Innerhalb der Blöcke treten nur Bindungen zwischen identischen AGUs („homogene Bindungen“) auf. Dividiert man die Anzahl homogener Bindungen in einer Blockart durch die Hälfte der heterogenen Bindungen, erhält man die mittlere Anzahl an homogenen Bindungen pro Block (I). Statt die Anzahl homo- und heterogener Bindungen zu ermitteln, können die Signalintensitäten der Disaccharide im ESI-Massenspektrum herangezogen werden. Da n homogene Bindungen zwischen $n+1$ Bausteinen vorkommen, ergibt sich die mittlere Blocklänge nach Gl. (4) bzw. (5).

$$BL(A) = I(A) + 1 = \frac{Int.(AA)}{0,5 \cdot Int.(AB/BA)} + 1 \quad (4)$$

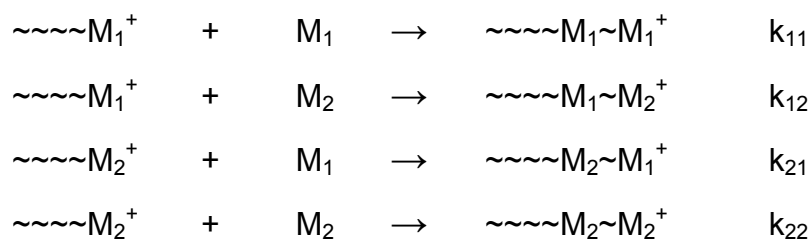
$$BL(B) = I(B) + 1 = \frac{Int.(BB)}{0,5 \cdot Int.(AB/BA)} + 1 \quad (5)$$

Welche Blocklängen sind bei der Copolymerisation von Cyclodextrinderivaten zu erwarten? Unter der Annahme, dass beide Monomere unabhängig mit gleicher Polymerisationsgeschwindigkeit reagieren, erfolgt bei einem 1:1-Gemisch der Einbau

eines Monomertyps an ein Polymerende mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 %. Betrachtet man ein Monomer X innerhalb einer Kette, so geht X zu 50 % ein gleichartiges Monomer voraus, und zu 50 % wird X ein gleichartiges folgen. Somit beträgt die mittlere maximale Sequenzlänge 2. Handelt es sich bei dem Monomer X zum Beispiel um ein β -CD-Derivat (DP 7), so beträgt die maximale mittlere Blocklänge 14 wenn kein Kettentransfer stattfindet. Die genannten Annahmen lassen sich durch die Copolymerisationsparameter r ausdrücken. In diesem Fall gilt für das Kettenwachstum:

$$r_1 = r_2 = 1 \quad \text{mit } r_1 = k_{11}/k_{12} \quad \text{und} \quad r_2 = k_{21}/k_{22}. \quad (6)$$

Bei den k -Werten handelt es sich um die Geschwindigkeitskonstanten für die Polymerisation eines Monomers an ein wachsendes Ende:



Die meisten der in dieser Arbeit behandelten Polymere wurden mit 0,1 M methanolischer Salzsäure (90 °C, 1 h) partiell abgebaut. Die auf diesem Wege erhaltenen Methylglykoside wurden mittels ESI-MS untersucht und die Disaccharide zur Berechnung der Blocklängen herangezogen. Sie werden im folgenden mit $BL^{0,1MeOH}$ abgekürzt.

Von den Blockcopolymeren, die in einer Polykondensation von bifunktionalen Maltooligosacchariden hergestellt wurden (Ansatz **103** und **104** in Kapitel 6), wurden relativ niedrige Blocklängen $BL^{0,1MeOH}$ ermittelt, obwohl eine Kettenübertragung wie bei der CROP nicht erwartet wurde. Es lag der Verdacht nahe, dass der Abbau, so wie er bis dahin mit 0,1 M meth. Salzsäure durchgeführt worden war, nicht statistisch erfolgte. Substituenteneinflüsse wurden wegen der Ähnlichkeit von Methyl- und Deuteromethylgruppen nicht erwartet. Weiterführende Untersuchungen zeigten, dass die Depolymerisation auf Grund der unterschiedlichen Reaktivitäten von α - und

β -glykosidischen Bindungen im Polymer nicht statistisch war. Diese Problematik hat weiterhin zur Folge, dass sich das Verhältnis der Disaccharide während des Partialabbaus ändern kann. Da keine Polymere mit genau definierter Blockstruktur und Verteilung der β -glykosidischen Bindungen zur Verfügung standen, wurde die Spaltung von α - und β -glykosidischen Bindungen anhand von Modellgemischen aus per-O-methylierter β -Cellobiose (**25 β**) und per-O-methylierter β -Maltose (**27 β**) systematisch untersucht.

Die Ergebnisse der Glykosidspaltung in Gegenwart von methanolischer Salzsäure (Methanolyse), Trifluoressigsäure (Hydrolyse) sowie Trimethylsilylmesylat (TMSOMs), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und Triethylsilan (TES) (reduktiver Abbau) sind im Folgenden dargestellt. Anschließend werden einige ausgewählte Polymere nach den drei genannten Methoden partiell abgebaut und die Ergebnisse miteinander verglichen.

4.2.4.1 Partialmethanolyse

Zur Untersuchung der Methanolyse von α - und β -glykosidischen Bindungen in Oligosacchariden wurde in mehreren parallelen Ansätzen ein Gemisch aus je 1,5 mg per-O-methylierter β -Cellobiose (**25 β**) und β -Maltose (**27 β**) einer Partialmethanolyse unterworfen. Die zu verschiedenen Zeitpunkten erhaltenen Methanolysate wurden acetyliert, nach Zusatz von per-O-acetyliertem Inosit (**28**) als internem Standard (IS) extrahiert und gaschromatographisch untersucht (T-Programm 2). Die Bestandteile des Methanolysats sind in Abb. 4-13 zusammengefasst.

Die Zuordnung der Signale in den Gaschromatogrammen (Abb. 4-14a) erfolgte mittels GC-MS. Die Integrale der nicht gespaltenen Disaccharide **25 α/β** und **27 α/β** (hier sind auch die gebildeten α -Methylglykoside **25 α** und **27 α** zu berücksichtigen) wurden nach dem ECR-Konzept korrigiert und über den internen Standard auf die eingesetzte Menge an **25 β** und **27 β** bei $t = 0$ min bezogen. Für den Startwert wurden je 1,5 mg der Ausgangsprodukte mit internem Standard versetzt und extrahiert.

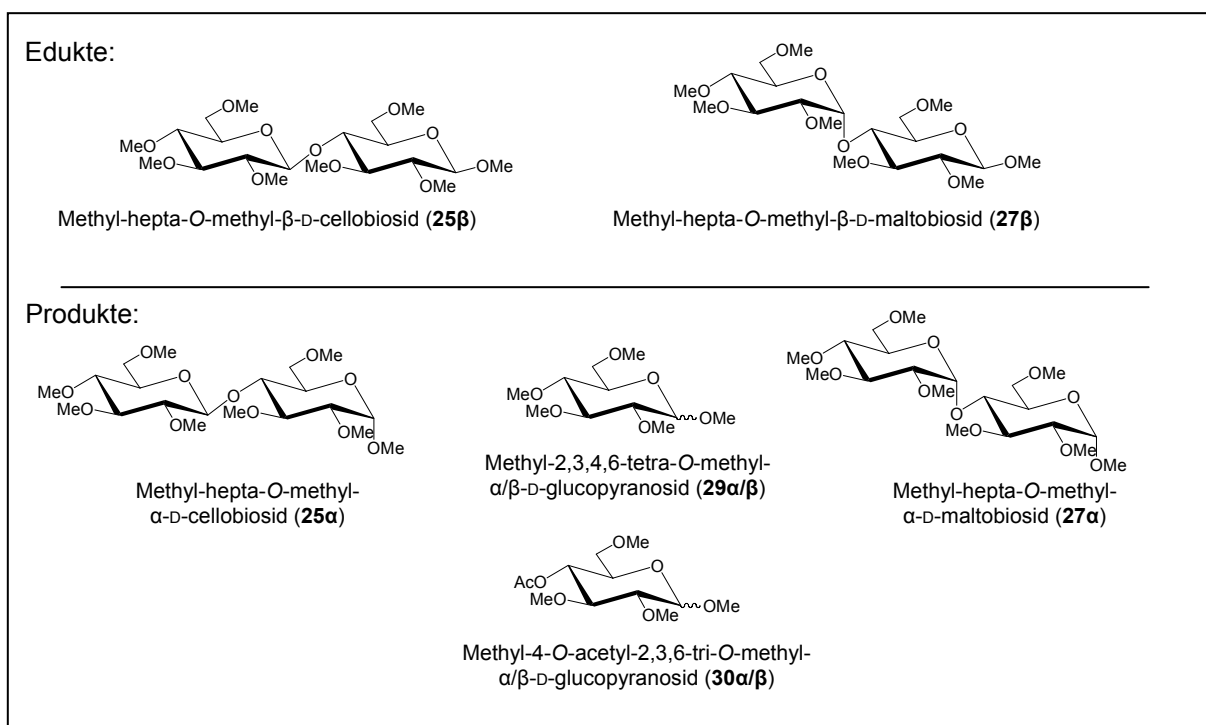


Abb. 4-13 Partielle Methanolyse von Methyl-hepta-O-methyl- β -D-cellobiosid (**25 β**) und Methyl-hepta-O-methyl- β -D-maltobiosid (**27 β**) mit methanolischer Salzsäure. Nach Acetylierung vorliegende Produkte

Die durch Methanolyse der inner-glykosidischen Bindung bedingte Abnahme der Disaccharide ist jeweils als Summe der α - und β -Methylglykoside **25 α/β** und **27 α/β** in Abb. 4-14b dargestellt.

Wie zu erkennen ist, sind interne α -glykosidische Bindungen einer Methanolyse leichter zugänglich, so dass eine schnellere Spaltung der Maltosederivate **27 α/β** beobachtet wurde. Unter Verwendung von 0,1 M meth. HCl bei 90 °C lagen nach 1 h noch etwa 40 % der ursprünglich eingesetzten Menge Cellobiose-derivat **25 β** als Disaccharide vor, während für **27 β** eine Abnahme um 82 % auf 18 % beobachtet wurde. Mit 1,5 M meth. HCl lagen nach 25 min noch 3 % **25 α/β** vor, während die vollständige Spaltung von **27 α/β** bereits nach 10 min erreicht war.

In Abb. 4-14c ist der Anteil der als β -Methylglykoside vorliegenden Disaccharide **25 β** und **27 β** bezogen auf die Gesamtmenge **25 α/β** bzw. **27 α/β** dargestellt. Durch Solvolyse der Methylglykosid-Funktion (Anomerisierung) nahm der Gehalt an dimeren β -Methylglykosiden beim Abbau mit 0,1 M meth. HCl nach 55 min auf 82 % (**25 β**) und 78 % (**27 β**), und mit 1,5 M meth. HCl nach 9 min auf 69 % für beide Verbindungen ab. Bei der nächsten Probenahme waren die Maltosederivate bereits vollständig abgebaut. Wie erwartet, besitzt die Konfiguration der inner-

glykosidischen Bindungen keinen signifikanten Einfluss auf die Reaktivität der Methylglykosid-Funktion.

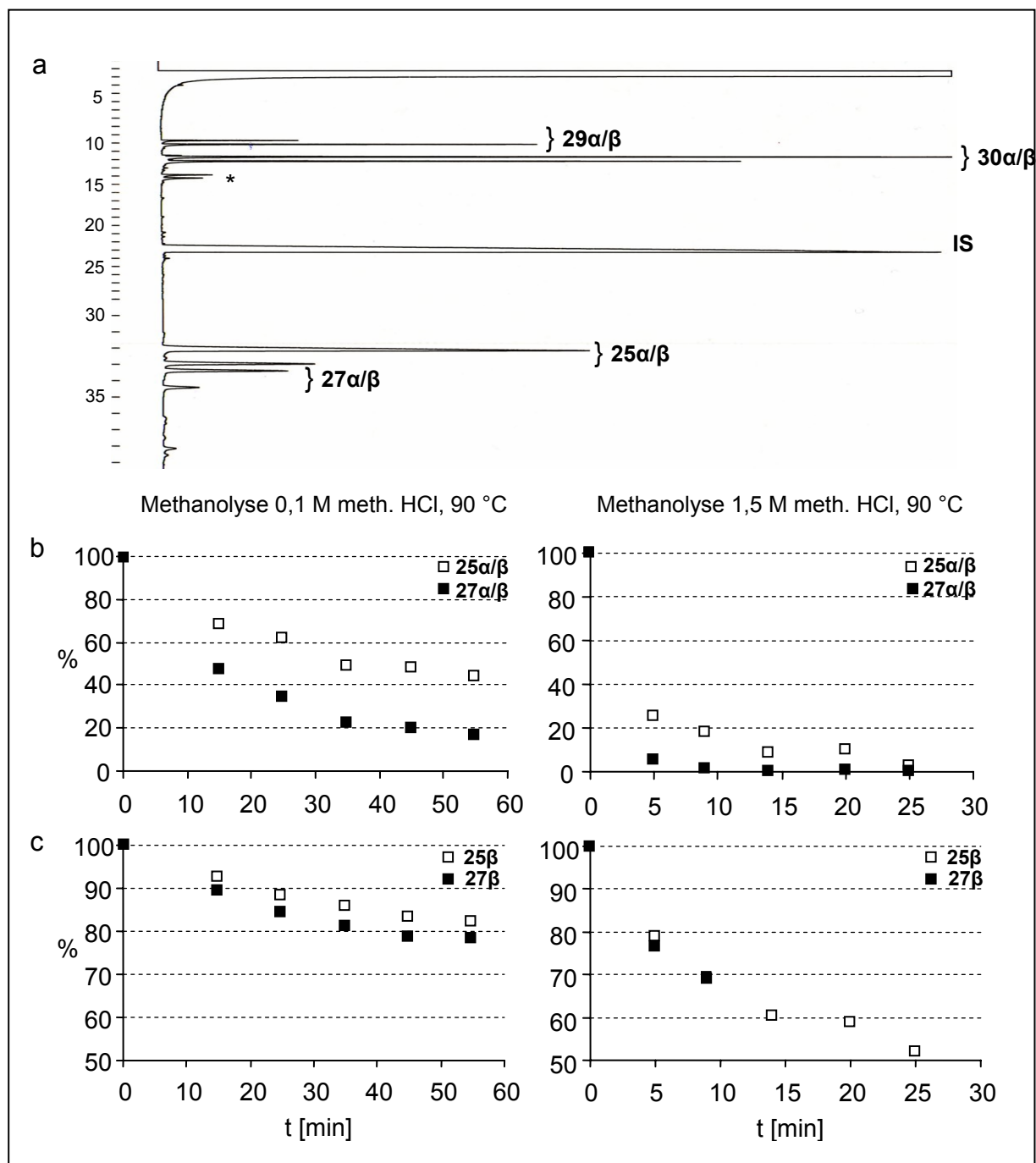


Abb. 4-14: **a)** Gaschromatogramm des Partialmethanolysats eines äquimolaren Gemisches aus **25 β** und **27 β** mit 1,5 M methanolischer Salzsäure bei 90 °C für 9 min (T-Progr. 2.) nach Acetylierung. **IS**: Tetra-O-acetyl-inosit (**28**) als interner Standard, *) 4-O-Acetyl-2,3,6-tri-O-methyl- α/β -D-glucoseacetat, entstanden durch Hydrolyse, **b)** Abnahme der Gehalte an Cellobiosederivaten **25 α/β** und Maltosederivaten **27 α/β** bezogen auf die eingesetzten Mengen Disaccharid sowie **c)** die Anteile an **25 β** und **27 β** bezogen auf die jeweils vorhandene Mengen **25 α/β und **27 α/β** .**

4.2.4.2 Partialhydrolyse

Die Partialhydrolyse wurde mit 0,5 mL 2 M Trifluoressigsäure bei 120 °C durchgeführt. Anschließende Acetylierung und Zusatz des internen Standards erlaubte die Quantifizierung der Disaccharide per Gaschromatographie unter Berücksichtigung der ECR-Faktoren (Abb. 4-15 und Abb. 4-16). Eine Trennung der Peaks von **31α** und **32β** konnte nicht erreicht werden. Um diese Signale anteilig zuordnen zu können, wurden die bei der getrennten Hydrolyse von **25β** und **27β** ermittelten Signalverhältnisse (**31α** zu **31β** sowie **32α** zu **32β**) berücksichtigt.

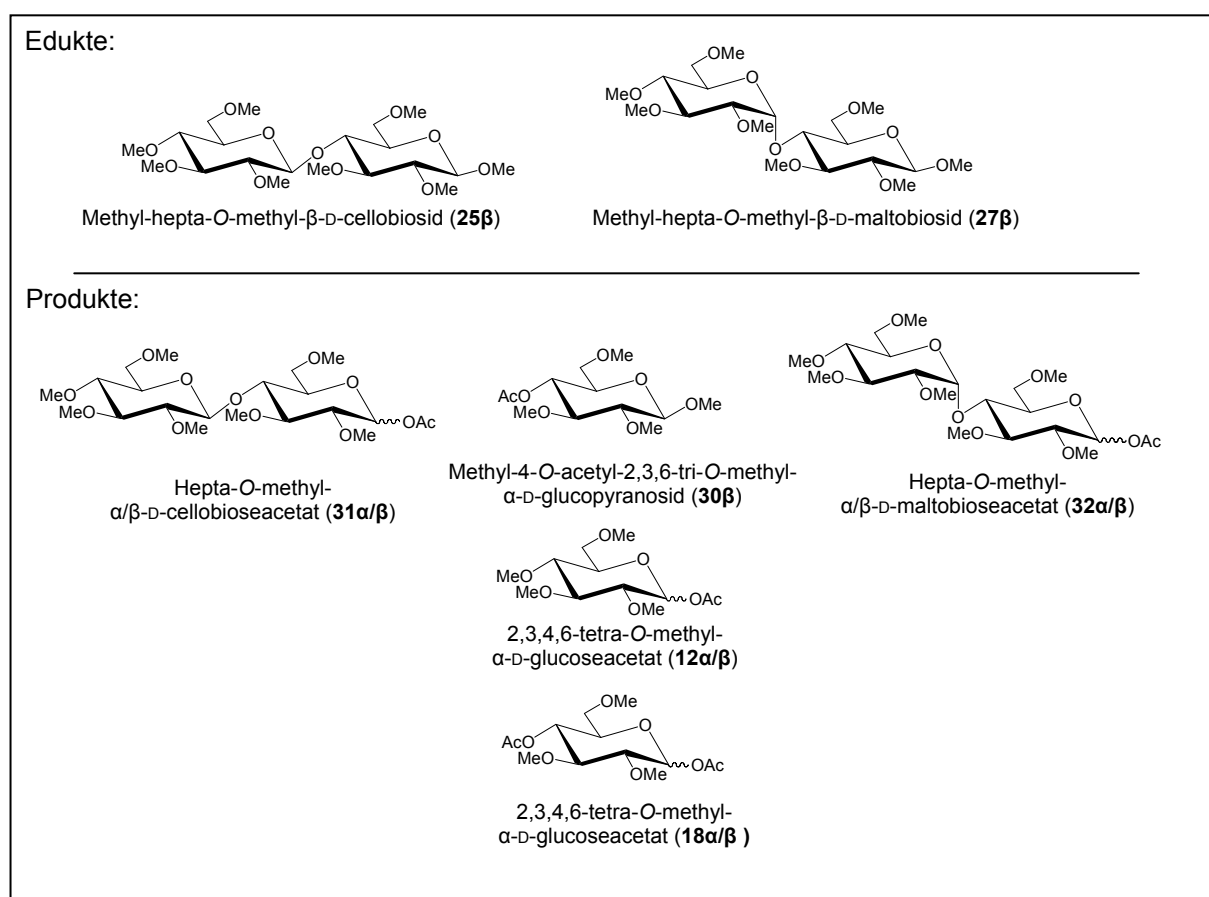


Abb. 4-15 Partialhydrolyse von Methyl-hepta-O-methyl-β-D-cellobiosid (**25β**) und Methyl-hepta-O-methyl-β-D-maltobiosid (**27β**) mit 2 M Trifluoressigsäure: Nach Acetylierung vorliegende Produkte.

Wie auch bei der Partialmethanolyse ist bei der Partialhydrolyse eine Diskriminierung in der Spaltung interner β-glykosidischer Bindungen zu beobachten. Sie ist unter den gewählten, recht drastischen Reaktionsbedingungen am Anfang gering, wird beim fortschreitenden Abbau jedoch größer (Abb. 4-16b). Die größte Abweichung fand sich nach 11 min. Während nur noch 8 % Maltosederivate **27β** und

32 α / β vorhanden waren, belief sich der Restgehalt an den Cellobiosederivaten **25 β** und **31 α / β** auf 21 %, was annähernd der 2,5-fachen Menge an Maltosederivaten entspricht. Der langsame Reaktionsbeginn und die daraus resultierende S-förmige Kurve sind auf die anfängliche Aufheizperiode zurück zu führen.

Abb. 4-16c zeigt den Hydrolyseverlauf der Methylglykosidfunktion der jeweils noch vorliegenden dimeren β -Methylglykoside **25 β** und **27 β** zu den reduzierenden Disacchariden, die als Maltose- und Cellobioseacetate **31 α / β** und **32 α / β** quantifiziert wurden. Wie auch bei der Methanolyse wird die Reaktionsgeschwindigkeit nicht durch die Konfiguration der inner-glykosidischen Bindung beeinflusst, woraus eine identische Hydrolyserate resultiert.

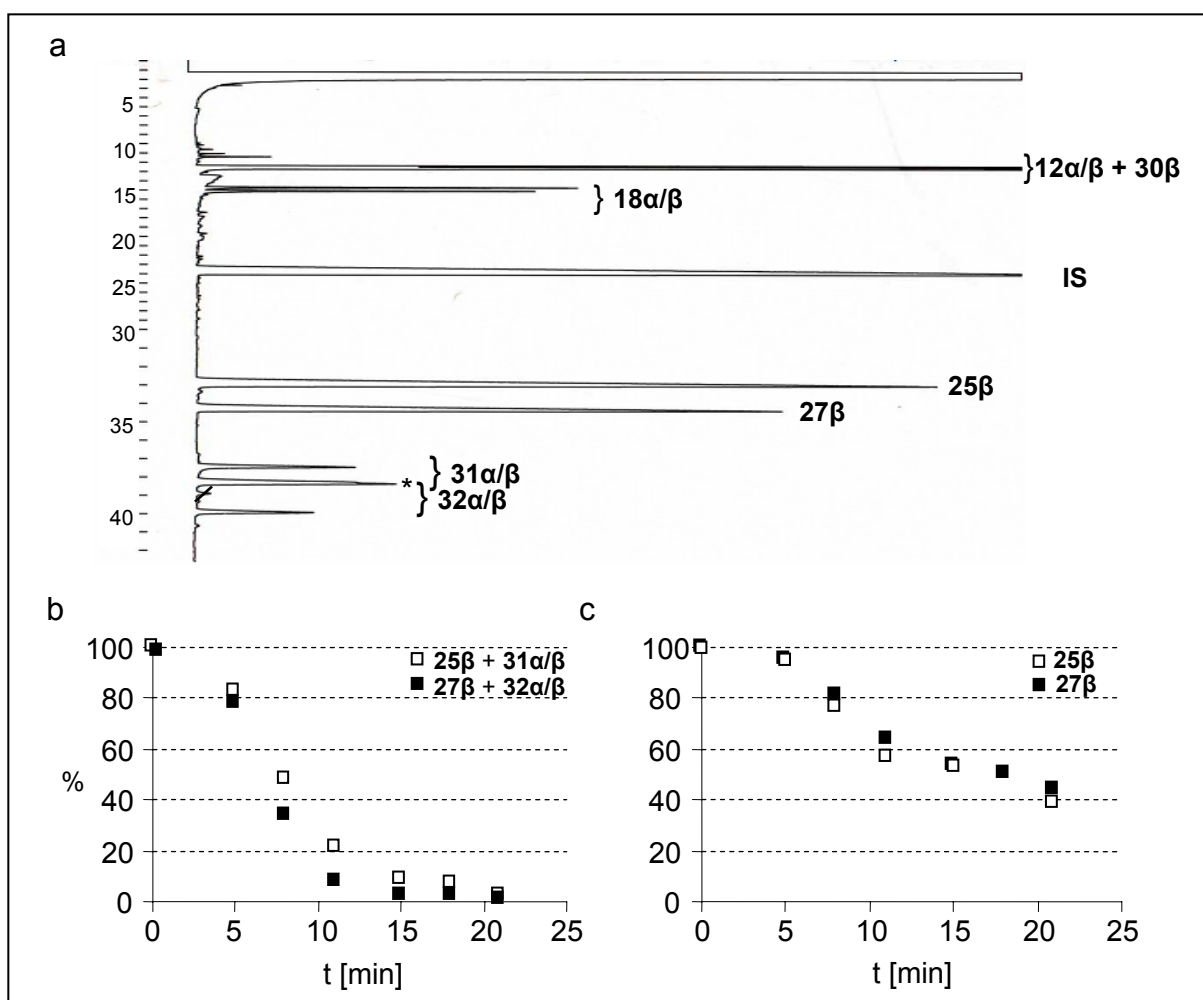


Abb. 4-16: **a)** Gaschromatogramm (T-Progr. 2) des Partialhydrolysats eines äquimolaren Gemisches aus **25 β** und **27 β** mit 2 M Trifluoressigsäure nach 8 min bei 120 °C und anschließender Acetylierung. **IS:** Hexa-O-acetyl-inosit als interner Standard, *) Signale von **31 α** und **32 β** überlagert, **b)** Abnahme der Gehalte an Cellobiosederivaten **25 β + 31 α / β** und Maltosederivaten **27 β + 32 α / β** bezogen auf die eingesetzte Mengen von **25 β** und **27 β** sowie **c)** die Anteile von **25 β** und **27 β** bezogen auf die jeweils vorhandenen Mengen **25 β + 31 α / β** und **27 β + 32 α / β** .

4.2.4.3 Partieller reduktiver Abbau

Als dritte Methode zur Glykosidspaltung wurde der reduktive Abbau durchgeführt, der von Rolf und Gray als Alternative zur Hydrolyse und Methanolyse von Glykosiden entwickelt wurde^[85]. In dem aprotischen Lösungsmittel Dichlormethan wird die Glykosidspaltung durch den Angriff einer Lewis-Säure auf die glykosidische Bindung initiiert (Abb. 4-17). Als Nucleophil dient ein Hydrid-Ion, das von einem Organosilan geliefert wird. Die Hydridübertragung führt zu Anhydroalditolen, die kein anomeres Zentrum mehr besitzen. Als Lewis-Säuren können zum Beispiel Trimethylsilyltriflat (TMSOTf), Trimethylsilylmesylat (TMSOMs), Trimethylsilyltrifluoracetat und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ eingesetzt werden. Auch Mischungen der Trimethylsilylderivate mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ werden verwendet. Besonders die Kombination TMSOMs und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ hat Anwendung in der Analytik von 1,4-Glucanen gefunden, da bei ihr keine Isomerisierung zu 1,4-Anhydroalditolen beobachtet wurde^[86]. Diese Kombination wurde auch für die Untersuchungen zum partiellen Abbau der Disaccharide eingesetzt. Als Hydrid-Donor diente Triethylsilan (TES). Die Bedingungen unterscheiden sich erheblich von der Hydrolyse oder der Methanolyse, die beide in polaren Medien unter Protonenkatalyse durchgeführt werden. Daher sind auch andere Reaktivitätsverhältnisse zu erwarten.

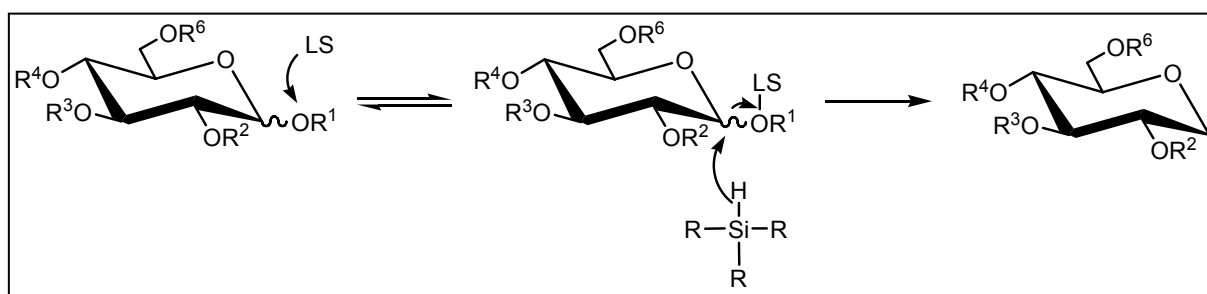


Abb. 4-17: Reduktiver Abbau eines Glykosids zum 1,5-Anhydroalditol. LS: Lewis-Säure, R_3SiH : Organosilan

Für den partiellen reduktiven Abbau wurden je 1,5 mg der Disaccharidderivate **25 β** und **27 β** getrennt voneinander mit 4 eq. TMSOMs, 0,8 eq. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und 5 eq. TES / glykosidische Bindung bei Raumtemperatur abgebaut. Der getrennte Abbau war nötig, da eine Lewis-Säure-katalysierte Anomerisierung der inner-glykosidischen Bindung zu beobachten war, die bei einem kombinierten Abbau eine Unterscheidung der zu quantifizierenden Disaccharide nach ihrer Herkunft unmöglich gemacht hätte.

Nach dem Partialabbau wurde das Produktgemisch acetyliert, vor der Extraktion mit dem internen Standard versetzt und gaschromatographisch untersucht (Abb. 4-18 und Abb. 4-19). Eine für die Bestimmung der Blocklängen unerwünschte Transglykosylierungsreaktion, die sich ebenfalls durch das Auftreten von Maltose-derivaten aus Cellulosederivaten (und umgekehrt) äußert, konnte nicht ausgeschlossen werden. Durch massenspektrometrische Untersuchungen des Produktgemisches konnten jedoch keine Trisaccharide beobachtet werden, so dass zumindest die Methylglykosid-Funktion nicht an Transglykosylierungen beteiligt zu sein schien.

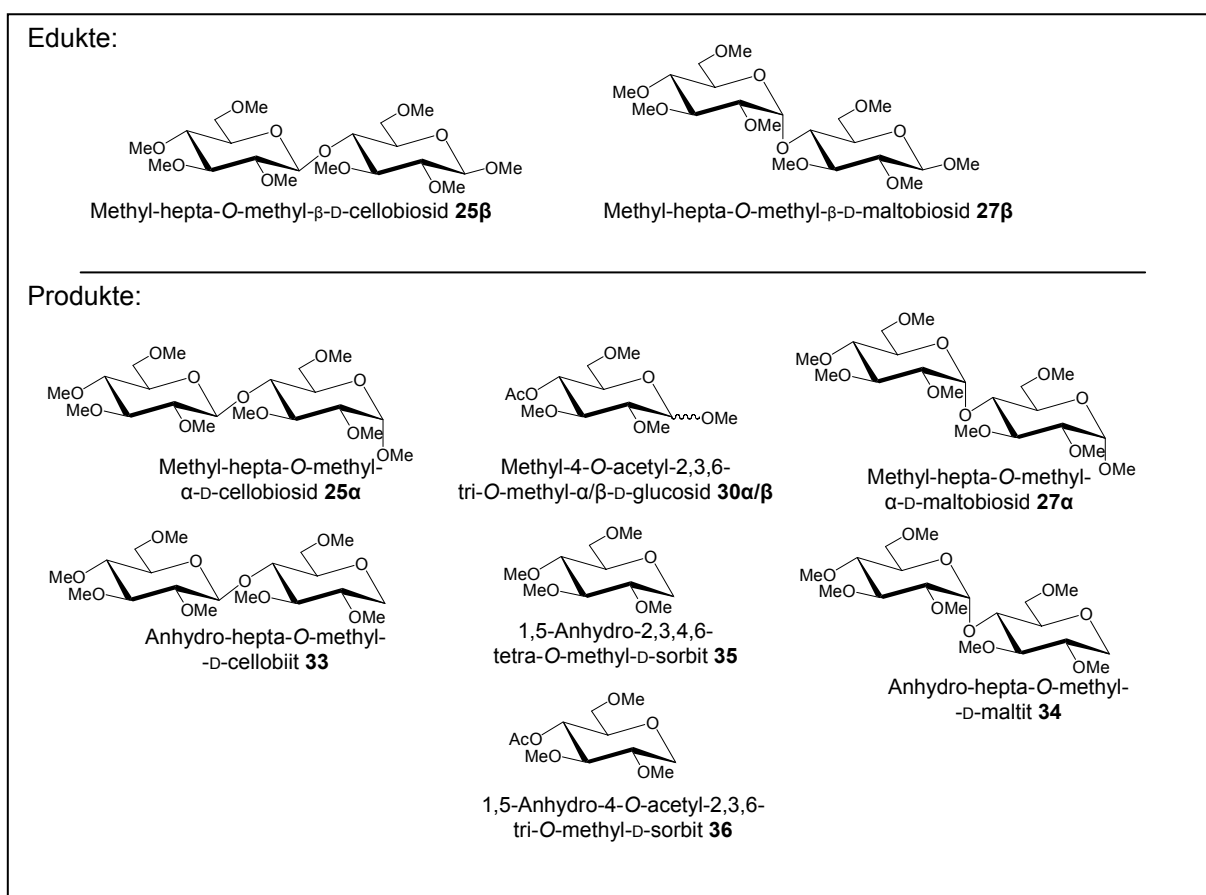


Abb. 4-18: Partieller reduktiver Abbau von Methyl-hepta-O-methyl- β -D-cellobiosid **25 β** und Methyl-hepta-O-methyl- β -D-maltobiosid **27 β** mit TMSOMs, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und Et_3SiH (4:0,8:5 eq./glyk. Bindung): Nach Acetylierung vorliegende Produkte

Abb. 4-19b zeigt die durch reduktive Spaltung der inner-glykosidischen Bindung verursachte Abnahme der Disaccharide (**25 α/β** , **33**, **27 α/β** und **34**). Wie zu erkennen ist, war unter diesen Bedingungen kein signifikanter Unterschied im Abbauverhalten der beiden Maltose- und Cellobiosederivate zu beobachten.

Die Zusammensetzung der verbleibenden Disaccharid-Fraktion, die in Abb. 4-19c abgebildet ist, unterscheidet sich jedoch.

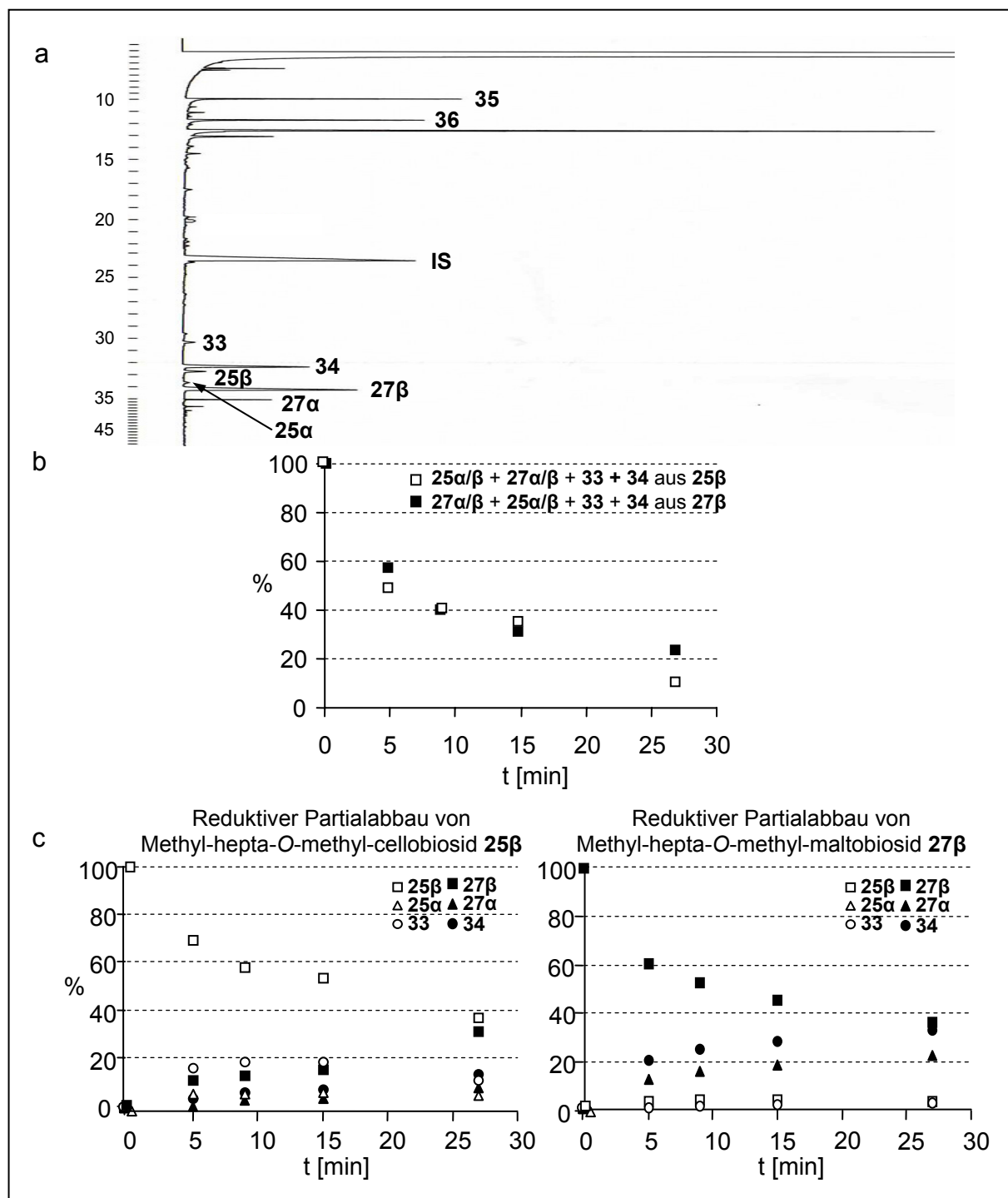


Abb. 4-19: **a**) Gaschromatogramm eines partiellen reduktiven Abbaus von **27 β** mit TMSOMs, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und Et_3SiH (4:0,8:5 eq./glyk. Bindung) nach Acetylierung, IS: Hexa-O-acetyl-inositol als interner Standard, T-Progr. 2, **b**) Abnahme des Gesamtgehaltes an Disacchariden, **c**) Verteilung der Disaccharide bezogen auf die jeweils vorliegende Gesamtmenge.

In Tab. 4-1 sind die wichtigsten Beobachtungen zusammengefasst und anhand der Zusammensetzung der Disaccharid-Fraktion, wie sie nach 15 min vorlag, verdeutlicht. Zu diesem Zeitpunkt betrug der Abbaugrad 65,4 % bzw. 70,0 %, entsprechend 34,6 % bzw. 30,0 % nicht gepaltener Disaccharide (Zeile 1). Auffallend ist, dass ausgehend vom β -Methylcellobiosid **25 β** erheblich mehr Maltosederivate beobachtet wurden als es umgekehrt für Cellulosederivate aus dem β -Methylmaltobiosid **27 β** der Fall war (Zeile 2). Stattdessen fand verstärkt eine Anreicherung des durch Anomerisierung der Methylglykosid-Funktion entstehenden α -Methylmaltobiosids statt (Zeile 3). Der Anteil an Anhydroalditolen war beim red. Abbau von **27 β** nur geringfügig größer (Zeile 4). Die Diskussion der Reaktionswege, die zu den beobachteten Zusammensetzungen der Disaccharid-Fractionen führen, gestaltet sich als schwierig, da die durch die Anomerisierungsreaktionen angestrebten Gleichgewichtseinstellungen durch die reduktive Spaltung gestört wird. Es soll daher auf eine ausführliche Diskussion der Reaktionsabläufe verzichtet werden.

Tab. 4-1: Getrennter reduktiver Abbau von **25 β** und **27 β** : Zeile 1: Menge der nach 15 min Reaktionszeit verbleibenden Disaccharide. In den Zeilen 2 – 4 sind die Disaccharide zu Gruppen zusammengefasst und deren Anteile bezogen auf die eingesetzte Menge Disaccharid angegeben.

	Fraktion	β -Me-Cellobiosid 25β		β -Me-Maltobiosid 27β
1	Anteil nicht abgebauter Disaccharide	34,6 %		30,0 %
2	Anteil der durch Isomerisierung der inner-glykosidischen Bindung entstandenen Disaccharide	8,2 %	>>	2,1 %
3	Anteil der durch Isomerisierung der Methylglykosid-Funktion entstandenen dimeren α -Anomere	2,6 %	<<	5,7 %
4	Anteil der durch Reduktion der Methylglykosid-Funktion entstandenen dimeren Anhydroalditole	8,4 %	<	9,2 %

4.2.4.4 Untersuchungen zum Partialabbau von Copolymeren

Wie in den Modelluntersuchungen an permethylierten Disacchariden gezeigt werden konnte, läuft die Spaltung der β -glykosidischen Bindungen bei einer Partialmethanolyse und Partialhydrolyse langsamer ab. Da die β -glykosidischen Bindungen in einem Polymer aus der CROP von Cyclodextrinderivaten gerade im Frühstadium der Reaktion nicht statistisch verteilt sind (Abb. 4-20), wird dadurch die Blocklängenbestimmung beeinflusst.

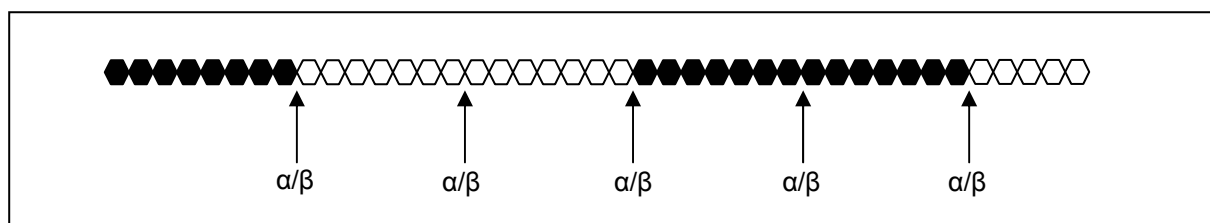


Abb. 4-20: Idealisierter Ausschnitt eines Copolymers mit BL = 14 (d.h. keine Kettenübertragung). Die Pfeile zeigen auf die während der Polymerisation neu geknüpften Bindungen, die α - oder β -konfiguriert vorliegen können. Die übrigen Bindungen sind α -konfiguriert.

Um den Einfluss der Abbaumethode auf die bestimmten Blocklängen abschätzen zu können, wurden neben der standardmäßig durchgeführten Partialmethanolyse mit 0,1 M meth. HCl für 1 h bei 90 °C (\rightarrow BL^{0,1MeOH}) mehrere glcp-Me₃/glcp-(Me-d₃)-Polymere mit 2 M TFA-Lsg für 10 min bei 120 °C hydrolysiert (\rightarrow BL^{2TFA}) sowie mit 5 eq. TES, 4 eq. TMSOMs und 0,8 eq. BF₃·Et₂O / glykosidische Bindung partiell reaktiv abgebaut (\rightarrow BL^{4TMSOMs}). Die Reaktionszeiten entsprachen bei den Versuchen zum Partialabbau der Disaccharide einem Abbaugrad von etwa 60 – 80 %. Nach Aufarbeitung wurden die Blocklängen aus den Disaccharid-Signalen in den ESI Massenspektren nach Gl. (4) und (5) bestimmt und miteinander verglichen. Die *m/z*-Werte der Disaccharide sind in Tab. 4-2 zusammengefasst.

Tab. 4-2: *m/z*-Werte der Na-Addukte der Disaccharide nach Partialmethanolyse, Partialhydrolyse und partiellem reaktivem Abbau eines glcp-Me₃/glcp-(Me-d₃)-Polymers. A = glcp-Me₃, B = glcp-(Me-d₃)-Einheit

	AA	AB / BA	BB
Partialmethanolyse	463	472	481
Partialhydrolyse	449	458	467
Partieller red. Abbau	433	442	451

In Abb. 4-21 sind die berechneten mittleren Blocklängen (Durchschnitt beider Blockarten) dargestellt. Wie zu erkennen ist, waren die nach Partialmethanolyse ermittelten Blocklängen am kleinsten. Die Partialhydrolyse ergab stets höhere Werte. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen aus der Spaltung der Disaccharide. Die bei der Hydrolyse und Methanolyse auftretende höhere Spaltungsgeschwindigkeit von α -glykosidischen Bindungen führt dazu, dass die aus den Blöcken freigesetzten homogenen Disaccharide (AA / BB) mit vorwiegend α -glykosidischen Bindungen bereits abnimmt, wenn das Maximum der heterogenen Disaccharide aus den Übergangssequenzen (AB / BA) mit höherem Anteil β -glykosidischer Bindungen erreicht wird. Bei einem relativ starken Abbau werden dadurch heterogene Disaccharide mit einer β -glykosidischen Bindung angereichert, so dass nach Gl. (4) und (5) zu niedrige Blocklängen berechnet wurden.

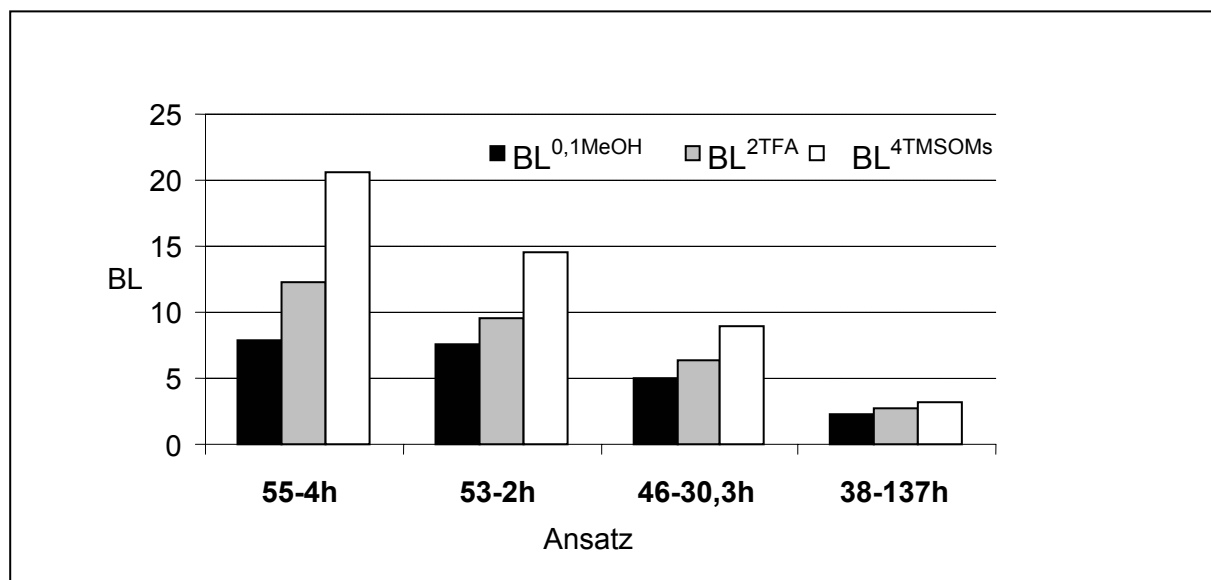


Abb. 4-21: Vergleich der mittleren Blocklängen von vier $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(Me-d}_3)_3$ -Polymeren nach Partialmethanolyse (0,1 M meth. HCl, 90 °C, 1 h \rightarrow BL^{0,1MeOH}), nach partieller Hydrolyse (2 M TFA, 120 °C, 10 min \rightarrow BL^{2TFA}) und partiellem reduktiven Abbau (5 eq. TES, 4 eq. TMSOMs und 0,8 eq. $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, RT, 15 min \rightarrow BL^{4TMSOMs}).

Die aus dem partiellen reduktiven Abbau resultierenden hohen Blocklängen von 21 bei Polymer **55-4h** können durch eine Copolymerisation von äquimolaren Mengen zweier Cyclodextrinderivate mit gleicher Reaktivität nicht erreicht werden (BL_{max} : 14 für β -CDs). Als Erklärung kommt eine stark bevorzugte Spaltung β -glykosidischer Bindungen in Frage, obwohl diese bei der Spaltung der Disaccharide **25 β** und **27 β** nicht beobachtet worden war. Möglicherweise führte das gleichzeitige Auftreten α - und β -glykosidischer Bindungen dazu, dass eine bevor-

zugte Komplexierung der Lewis-Säure mit β -glykosidischen Bindungen eine Diskriminierung der Spaltung α -glykosidischer Bindungen verursachte.

Abschließend soll kurz auf den Einfluss des Polymerisationsgrades auf die Bestimmung der Blocklängen eingegangen werden. Wie bereits erwähnt wurde, liefern Gl. (4) und (5) die korrekten Blocklängen nur für unendlich lange Polymere. Nimmt der Polymerisationsgrad durch Kettenabbaureaktionen im Laufe der Polymerisation wieder ab, so entspricht die Depolymerisation einem Partialabbau und man erhält die für unendlich lange Polymere korrekten Werte. Bei Oligomeren können daher die berechneten Blocklängen den mittleren Polymerisationsgrad übersteigen.

Anders verhält es sich, wenn die geringen Polymerisationsgrade durch fehlendes Kettenwachstum hervorgerufen werden. Werden Cyclodextrine nur geöffnet, aber nicht miteinander verknüpft, können bei einem Partialabbau im Extremfall keine heterogenen Dimere und dadurch scheinbar unendliche Blocklängen erhalten werden.

4.2.4.5 Fazit

Zur Bestimmung der mittleren Blocklängen wurden die Polymere partiell abgebaut und aus dem vorliegenden Oligomergemisch die Signalintensitäten der drei möglichen Disaccharide im ESI-Massenspektrum zur Berechnung herangezogen. Die so erhaltenen Werte können je nach Anteil β -glykosidischer Bindungen, Abbaugrad des Partialabbaus sowie Polymerisationsgrad vom tatsächlichen Wert abweichen.

Zum Partialabbau der hergestellten Polymere wurde, wenn nicht anders angegeben, eine Partialmethanolyse mit 0,1 M methanolischer Salzsäure durchgeführt. Aus den Ergebnissen der Untersuchungen zum Abbau der Disaccharide lässt sich schließen, dass die daraus berechneten mittleren Blocklängen (Index: „0,1MeOH“) wahrscheinlich etwas niedriger sind als die tatsächlichen Werte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die nach Partialabbau durchgeführte Blocklängenbestimmung nur halbquantitative Vergleiche erlaubt. Die berechneten Werte sollten daher eher als „Blocklängenparameter“ aufgefasst werden.

4.3 Durchführung der CROP

Zu Beginn der weiterführenden Arbeiten wurde besonderes Augenmerk darauf gelegt, die benötigte Menge an Initiator für die Ringöffnung zu reduzieren um Nebenreaktionen durch Verunreinigungen zu vermeiden. Dieses Ziel konnte durch eine verbesserte Reinigung der Ausgangsprodukte (Kapitel 9.3.1) sowie eine Optimierung der Reaktionsführung erreicht werden, wie sie im folgenden beschrieben wird.

Die Polymerisationsversuche wurden mit Cyclodextrinderivaten durchgeführt, die zuvor mindestens 8 h bei 70 °C im Hochvakuum getrocknet wurden, um Wasser Spuren zu entfernen. Das als Lösungsmittel verwendete Dichlormethan wurde mit CaH_2 unter Rückfluss getrocknet und auf Molsieb 4 Å destilliert. Sämtliche Gefäße wurden im Hochvakuum ausgeheizt. Um die Reaktion zeitlich verfolgen zu können, wurde die Reaktionslösung nach Zugabe des Initiators mit einer gasdichten Mikroliter-Spritze in kleine Ampullen überführt, die aus Pasteur-Pipetten hergestellt wurden (Abb. 4-22). Anschließend wurden die Ampullen in einer Bunsenbrennerflamme verschlossen und unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur aufbewahrt. Zur Probenahme wurde eine Ampulle geöffnet und ihr Inhalt in eine gesättigte NaHCO_3 -Lösung gegeben. Die Isolierung erfolgte durch Flüssig-flüssig-Extraktion.

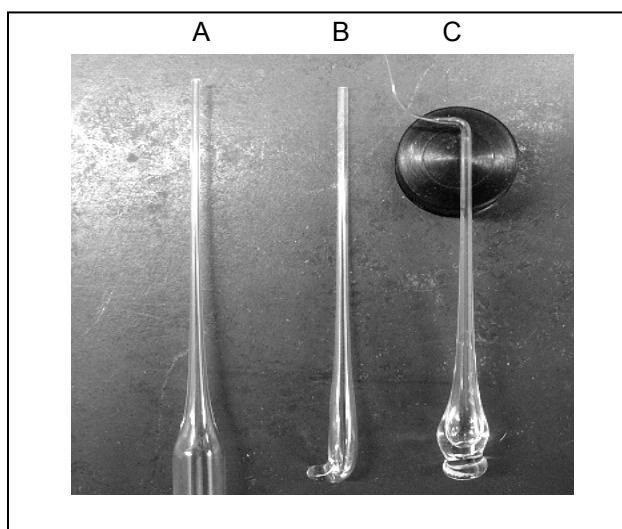


Abb. 4-22: A: Spitze einer Pasteur-Pipette, B: oben offene Ampulle, C: Verschlussene Ampulle mit 100 μL Flüssigkeit

Gegenüber der Reaktionsführung in Vials oder Schraubdeckelgläschen mit Septum wurde durch den Einsatz der Glasampullen ein Verdampfen des Lösungsmittels oder der Zutritt von Luftfeuchtigkeit bei wiederholter Probenahme aus einem Gefäß vermieden. Auf diese Weise konnten Polymerisationen in weniger als 1 mL Lösung (= 0,1 mmol CD), aufgeteilt in mehrere Ansätze à 80 – 100 μ L, reproduzierbar durchgeführt werden. Die benötigte Menge an Initiator betrug 0,1 - 0,3 eq. / CD.

4.4 CROP unter Verwendung von Bortrifluorid

Einen der klassischen Initiatoren für kationische Polymerisationen stellt die Lewis-Säure $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dar, welche bei verschiedenen Monomeren aus den Klassen der Olefine, cyclischen Ether oder Acetale zur Anwendung gelangte. Zu den letzteren zählen neben den 1,3-Dioxolanen und 1,3,5-Trioxanen auch 1,6- oder 1,2-Anhydrozucker, die sich in einer kationischen ringöffnenden Polymerisation umsetzen lassen. Suzuki wendete diese Lewis-Säure erstmals auf die kationische ringöffnende Polymerisation von per-O-methylierten Cyclodextrinen an^[70].

Bei eigenen Voruntersuchungen zur Copolymerisation von $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) mit $(\text{Me-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**4**) waren wegen der nicht ausreichenden Reinheit der Ausgangsprodukte 0,75 eq. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ eingesetzt worden (Kapitel 4.1). Durch die verbesserte Reinigung und die Optimierung der Durchführung konnte die zur Polymerisation notwendige Menge auf 0,2 eq. / CD reduziert werden (Kapitel 4.3). Die Ergebnisse der Copolymerisation von **3** mit **4** unter Verwendung von 0,2 eq. (Ansatz **37**) bzw. 0,3 eq. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ / CD (Ansatz **38**) sind in Abb. 4-23 dargestellt.

Zu Beginn der Polymerisation wurden Blocklängen ermittelt, die mit $\text{BL}^{0,1\text{MeOH}} = 18 - 22$ deutlich höher waren als der theoretisch zu erwartende Wert von 14 für $\beta\text{-CDs}$. Diese Abweichung ist auf eine geringe Kettenverknüpfung zurückzuführen, die sich in einer Schweifbildung bei den Dünnschichtchromatogrammen äußerte. Die einsetzende Kettentransferreaktion führte mit fortschreitender Reaktionszeit zu einem Verlust der blockartigen Struktur, so dass die Polymere nach 137 h nur noch mittlere Blocklängen von 3,6 bzw. 2,3 aufwiesen. Die bei Polymer **38-137h** ermittelten Blocklängen entsprachen annähernd einer statistischen Verteilung ($\text{BL}^{\text{theor}} = 2$).

Der höchste bei vollständigem Umsatz erreichte Polymerisationsgrad wurde bei **37-66h** mit 36 beobachtet. Dieser Wert stimmt gut mit dem theoretisch zu erwartenden Wert von $\text{DP}_{\text{theor}} = n(\text{AGU}) / \text{eq. } \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} = 7 / 0,2 = 35$ bei 100 %igem Umsatz überein. Die bei Ansatz **38** bestimmten Polymerisationsgrade lagen mit 27 durchgehend höher als der theoretische Wert ($\text{DP}_{\text{theor}} = 7/0,3 = 23,3$).

Der bei Abwesenheit von Kettentransferreaktionen maximal erreichbare Gehalt an $\beta\text{-glykosidischen}$ Bindungen beträgt unabhängig von der Menge an eingesetztem Initiator 14,3 % für $\beta\text{-CDs}$, wenn alle neu geknüpften Bindungen

β -konfiguriert vorliegen. Die gefundenen Werte lagen mit bis zu 26 % deutlich höher, was ebenfalls auf Kettentransferreaktionen zurückgeführt werden kann.

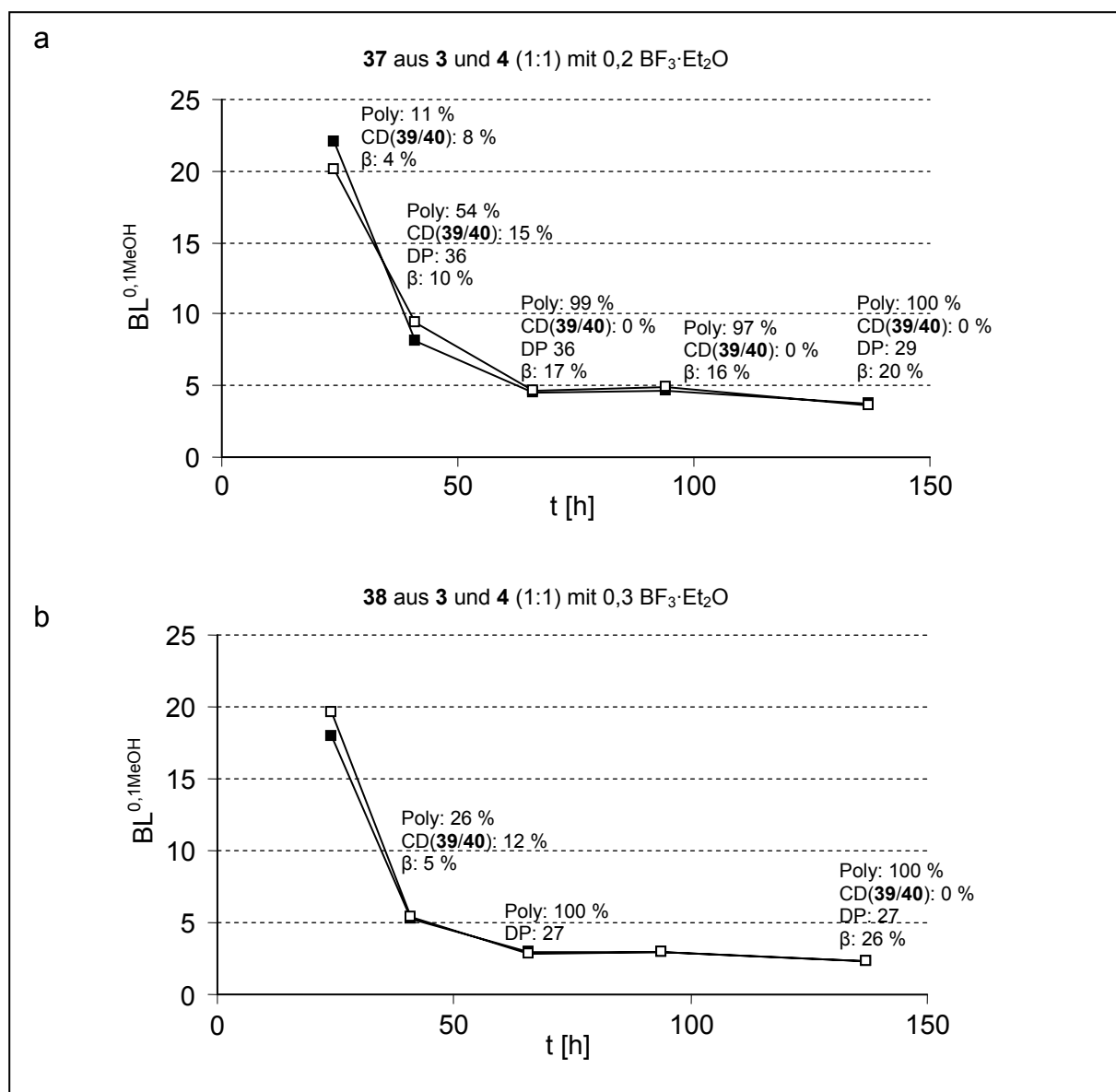


Abb. 4-23: CROP von $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) und $(\text{Me-d}_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**4**) (1:1) mit **a**) 0,2 und **b**) 0,3 eq. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ / CD in CH_2Cl_2 : Abnahme der durchschnittlichen Blocklängen ($\text{BL}^{0,1\text{MeOH}}(\text{glcp-Me}_3)$, —■— / $\text{BL}^{0,1\text{MeOH}}(\text{glcp-(Me-d}_3)_3)$, —□—), Angabe des Gehaltes an Polymer (Poly [%]), des Gehaltes an den CD-Derivaten **39** und **40** (CD(**39/40**) [%]), des durchschnittlichen Polymerisationsgrades (DP [AGU]) und des Anteils an β -glykosidischen Bindungen im Polymer (β [%]).

Weiterhin konnte während der Polymerisation die Bildung der β -Cyclodextrin-derivate $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}^{6\alpha 1\beta}$ (**39**) und $(\text{Me-d}_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}^{6\alpha 1\beta}$ (**40**) mit einer β -glykosidischen Bindung beobachtet werden. Deren höchster Gehalt (CD(**39/40**) [%]) wurde bei Ansatz **37** nach 41 h mit 15 % ermittelt. Bei vollständigem Umsatz der

Ausgangsprodukte **3** und **4** waren auch die oben genannten Isomere vollständig polymerisiert. Auf mögliche Bildungswege wird in Kapitel 4.4.1.1 eingegangen.

4.4.1 Mechanistische Untersuchungen

4.4.1.1 Isomerisierung von β -glykosidischen Bindungen

Die von den Polymeren **37-24h**, **37-41h** und **38-41h** aufgenommenen ^1H -NMR-Spektren wiesen im Bereich der anomeren Protonen sieben kleine Dubletts gleicher Signalintensität auf (siehe Abb. 4-24). Sechs von ihnen konnten anhand ihrer Kopplungskonstanten von 3,5 – 3,8 Hz einer *cis*-Anordnung (α -Konfiguration), das siebte bei δ 4,64 mit einer Kopplungskonstanten von über 7,0 Hz einer *trans*-Anordnung (β -Konfiguration) zugeordnet werden. In Übereinstimmung mit Literatur-

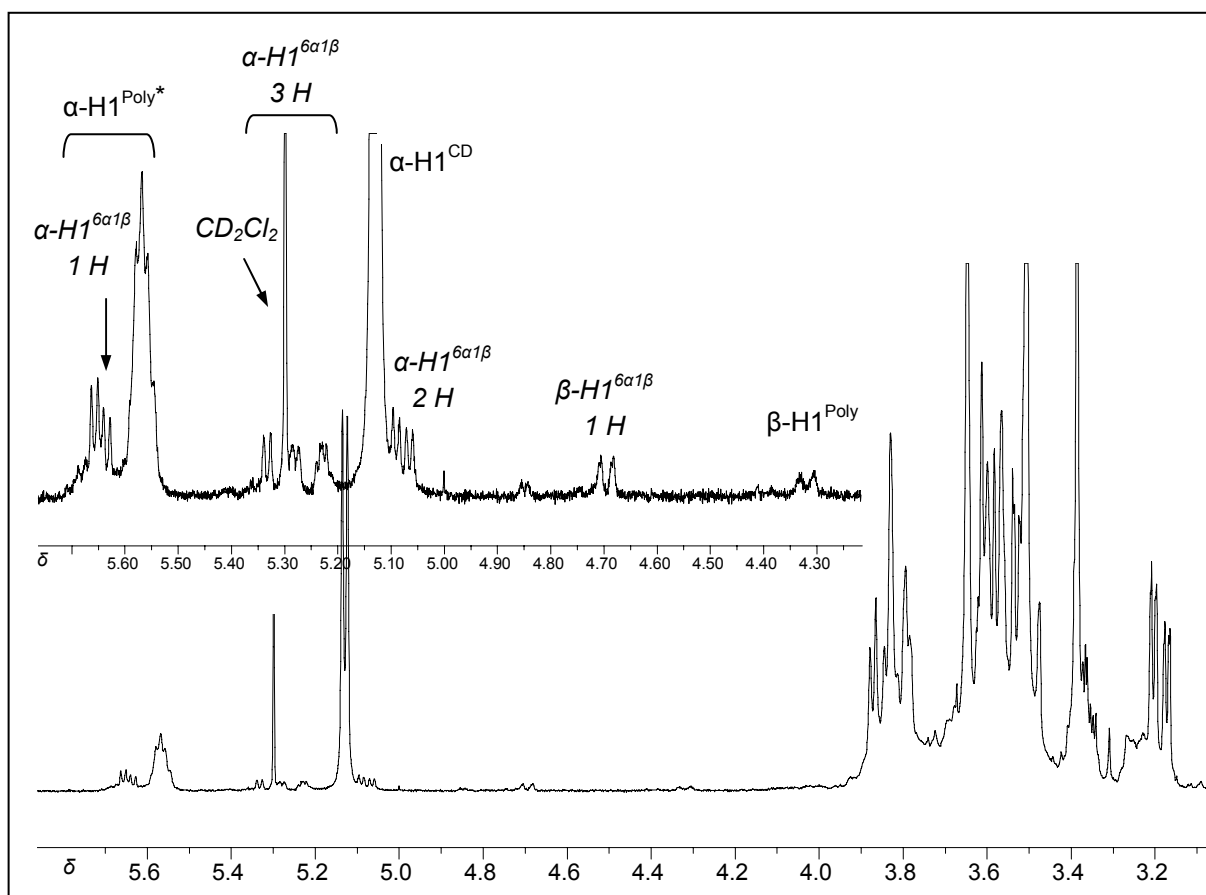


Abb. 4-24: ^1H -NMR Spektrum (400 MHz, CDCl_3) des $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(Me-d}_3)_3$ -Polymers **38-41h**. Der Bereich der H1-Protonen ist vergrößert dargestellt. Man erkennt die H1-Signale der isomerisierten CD-Derivate **39** und **40**. ($\alpha\text{-H1}^{6a1\beta}$, $\beta\text{-H1}^{6a1\beta}$). Weiteres siehe im Text.

daten^[87,88] konnten diese Signalmuster den H1-Protonen in einem per-O-methylierten β -Cyclodextrinderivat zugeordnet werden, in dem eine glykosidische Bindung β -konfiguriert vorliegt ($\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}^{6\alpha 1\beta}$ (**39**) bzw. $(\text{Me-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}^{6\alpha 1\beta}$ (**40**)).

Im ^1H -NMR-Spektrum kam es zur Überlagerung des $\alpha\text{-H1}^{\text{Poly}}$ -Signals bei δ 5,60 mit einem der Dubletts. Um die Berechnung des Polymergehaltes zu ermöglichen, muss die Integralsumme $\int(\alpha\text{-H1}^{\text{Poly}*})$ (der Stern kennzeichnet die Überlagerung) um das Integral des Dubletts korrigiert werden. Dazu wurde die Integralfäche des bei δ 4,64 isoliert erscheinenden Signals $\int(\beta\text{-H1}^{6\alpha 1\beta})$ vom Integral $\int(\alpha\text{-H1}^{\text{Poly}*})$ gemäß Gl. (7) subtrahiert. Der gewünschte Polymergehalt ergibt sich dann nach Gl (8). In dieser Formel werden die Cyclodextrinderivate **39** und **40** als nicht polymerisierte Cyclodextrine betrachtet und verringern den Polymergehalt.

Über das Signal $\beta\text{-H1}^{6\alpha 1\beta}$ bei δ 4,64 wurde der Gehalt an den isomerisierten Cyclodextrinderivaten **39** und **40** ($\text{CD}(\mathbf{39/40})$) nach Gl. (9) berechnet.

$$\int(\alpha\text{-H1}^{\text{Poly}}) = \int(\alpha\text{-H1}^{\text{Poly}*}) - \int(\beta\text{-H1}^{6\alpha 1\beta}) \quad (7)$$

$$\text{Poly [\%]} = \frac{100 \cdot \int(\alpha\text{-H1}^{\text{Poly}}) + \int(\beta\text{-H1}^{\text{Poly}})}{\int(\alpha\text{-H1}^{\text{Poly}}) + \int(\beta\text{-H1}^{\text{Poly}}) + \int(\alpha\text{-H1}^{\text{CD}}) + 7 \cdot \int(\beta\text{-H1}^{6\alpha 1\beta})} \quad (8)$$

$$\text{CD}(\mathbf{39/40}) = \frac{100 \cdot 7 \cdot \int(\beta\text{-H1}^{6\alpha 1\beta})}{\int(\alpha\text{-H1}^{\text{Poly}}) + \int(\beta\text{-H1}^{\text{Poly}}) + \int(\alpha\text{-H1}^{\text{CD}}) + 7 \cdot \int(\beta\text{-H1}^{6\alpha 1\beta})} \quad (9)$$

Wie bereits beschrieben wurde, wurde der höchste Gehalt an **39** und **40** bei Produkt **37-41h** mit 15 % beobachtet und nahm mit fortschreitender Umsetzung wieder ab. Nach vollständiger Polymerisation konnten die Stereoisomere nicht mehr beobachtet werden. Auf welchem Weg sie gebildet wurden, ließ sich nicht eindeutig klären. Denkbar sind folgende Bildungswege (Abb. 4-25):

- I) Eine Cyclisierung durch eine intramolekulare Transglykosylierung eines polymeren Carboxonium-Ions mit $\text{DP} = n$ unter Abspaltung eines Carboxonium-Ions mit $\text{DP} = n-7$

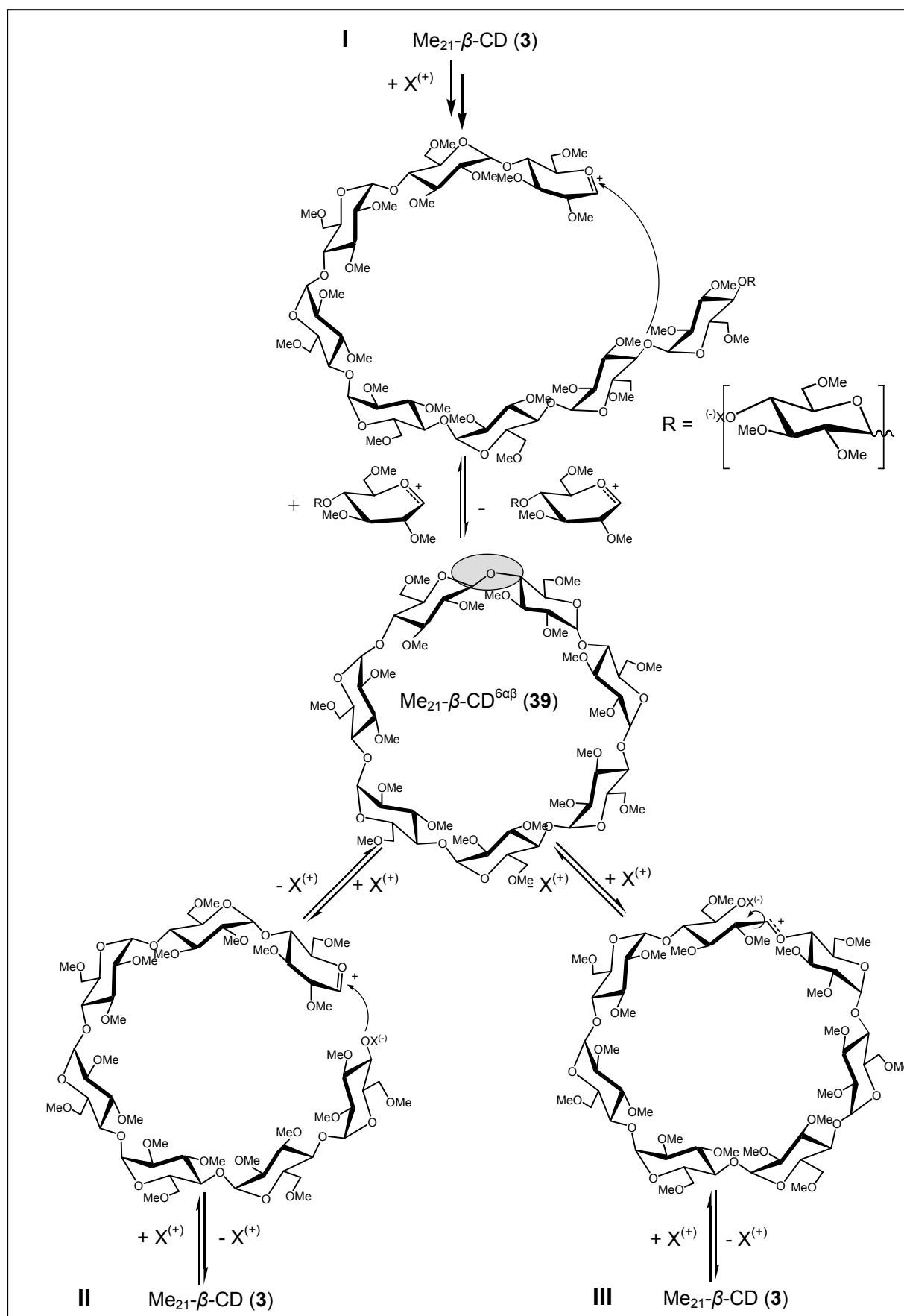


Abb. 4-25: Mögliche Bildungswege von per-O-methyliertem β -Cyclodextrin mit einer β -glykosidischen Bindung ($\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}^{6\alpha\beta}$, **39**) in Gegenwart von $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, $\text{X}^{(+)}$: Initiierende Spezies BF_3 oder H^+ , bei geladenem Initiator (H^+) liegt das nicht-reduzierende Ende R-OX ungeladen vor, bei neutralem (BF_3) als Anion R-OX^- .

- II) eine Recyclisierung eines oligomeren Carboxonium-Ions bzw. cyclischen Kontaktionenpaares mit DP = 7
- III) Öffnung einer *endo*-glykosidischen Bindung und einer Anomerisierung unter Erhalt des Cyclodextrin-Rückgrats

Reaktion I müsste unabhängig vom Polymerisationsgrad möglich sein und daher auch bei höherem Umsatz zu einem Gleichgewicht zwischen linearen und cyclischen Verbindungen führen. Da diese im fortgeschrittenen Stadium der Reaktion nicht zu beobachten waren, erscheint dieser Bildungsweg auf den ersten Blick wenig plausibel. Jedoch muss beachtet werden, dass ein steigender Anteil β -glykosidischer Bindungen im Polymer eine Recyclisierung erschwert, wenn nicht gar unmöglich macht. α - und γ -Cyclodextrinderivate, die ebenfalls durch eine intramolekulare Transglykosylierung hätten entstehen können, wurden nicht beobachtet. Diese Tatsache deutet darauf hin, dass **39** und **40** nicht gemäß Reaktion I, sondern direkt aus Verbindungen mit DP 7 entstanden sind.

Ein anderer möglicher Bildungsweg stellt die Öffnung einer *exo*-glykosidischen Bindung mit anschließender Recyclisierung dar (Reaktion II). Eine Bildung von α - und γ -Cyclodextrinderivaten ist bei dieser Reaktion nicht möglich. Es liegt nahe, dass eine Rückreaktion unter zumindest teilweiser Inversion durch eine Ionenpaarbildung zwischen dem reduzierenden und dem nicht-reduzierenden Ende erleichtert wird. Die Bildung eines geladenen nicht-reduzierenden Endes setzt eine Ringöffnung durch einen ungeladenen Initiator voraus. Ob für eine Polymerisation mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ein Coinitiator zur Erzeugung der eigentlichen aktiven Spezies $\text{H}^+[\text{BF}_3\text{OR}]^-$ nötig ist, oder ob BF_3 direkt eine Polymerisation initiieren kann, ist Gegenstand zahlreicher Arbeiten gewesen und hängt von der Art des Monomers und den Reaktionsbedingungen ab. In Kapitel 4.4.1.3 werden einige Beispiele genannt.

Kida und Kikuzawa zeigten jedoch, dass die Bildung eines makrocyclischen Kontaktionenpaares keine Voraussetzung für eine Recyclisierung ist. Ausgehend vom 2,3,6-O-methylierten Maltoheptaosyl- α/β -trichloracetimidat gelang ihnen mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ eine Recyclisierung unter Bildung von $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}^{6\alpha 1\beta}$ (**39**). Das Produkt wurde in Ausbeuten von 14 – 18 % erhalten^[88].

Eine Spaltung der *endo*-glykosidischen Bindung unter Erhalt der cyclischen Struktur des Makromonomers mit anschließender Rotation der $\text{C}^1\text{-C}^2$ -Bindung und Recyclisierung könnte ebenfalls zu $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}^{6\alpha 1\beta}$ (**39**) bzw. $(\text{Me-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}^{6\alpha 1\beta}$ (**40**)

führen (Reaktion III). Die Öffnung der *endo*-glykosidischen Bindung unter Bildung eines auf Monomerebene acyclischen Carboxonium-Ions wurde wiederholt im Kontext einer Glykosidspaltung (Alkoholyse, Hydrolyse, reduktiver Abbau) oder Anomerisierung von Alkylglykosiden diskutiert. Lee *et al.* untersuchten die Anomerisierung und Transglykosylierung von per-O-methylierten Methylglucosiden in Gegenwart verschiedener Lewis-Säuren, unter anderem $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Die in beiden Fällen im Vergleich mit dem α -Anomer höhere Reaktivität des β -Methylglucosids wurde auf unterschiedliche Reaktionsmechanismen zurückgeführt^[89]. Für das α -Anomer wurde ein Mechanismus über das cyclische Carboxoniumion postuliert, der auch für Reaktionen in protischen Medien (Hydrolyse, Alkoholyse) als Hauptreaktionsweg weitgehend akzeptiert ist^[90]. Je nach Substrat, Nucleophil und Reaktionsbedingungen kann als Nebenreaktion zusätzlich eine Spaltung der *endo*-cyclischen Bindung auftreten^[91,92,93]. Nur wenige Reaktionen wie die Ringöffnung von Methyl-2,3,4,6-tetra-O-methyl- α -D-glucosid mit Me_2BBR ^[94] oder Methoden zur C-C-Verknüpfung^[95] unter Katalyse von metallorganischen Al(III) oder Ti(IV)-Verbindungen führen in Gegenwart eines Nucleophils fast ausschließlich zur Ringöffnung. Ausgehend vom β -Anomer wurde von Lee *et al.* eine bevorzugte Komplexbildung der Sauerstoffatome O^1 und O^5 mit anschließender Ringöffnung und Bildung eines acyclischen Carboxonium-Ions angenommen, das nach Rotation der $\text{C}^1\text{-C}^2$ -Bindung zum α -Anomer recyclisieren kann^[89].

Der Unterschied in den Reaktivitäten von α - und β -Methylglucosiden lässt sich durch die Theorie der stereoelektronischen Kontrolle (theory of stereoelectronic control) erklären, in der der anomere Effekt als $\text{n}\sigma^*$ -Donor-Aktivität der Sauerstoffatome O^1 bzw. O^5 auf die $\text{C}^1\text{-OR}$ -Bindungen definiert ist (Abb. 4-26). Beim α -Anomer sind die n-Orbitale beider Sauerstoffatome antiperiplanar angeordnet, so dass beide

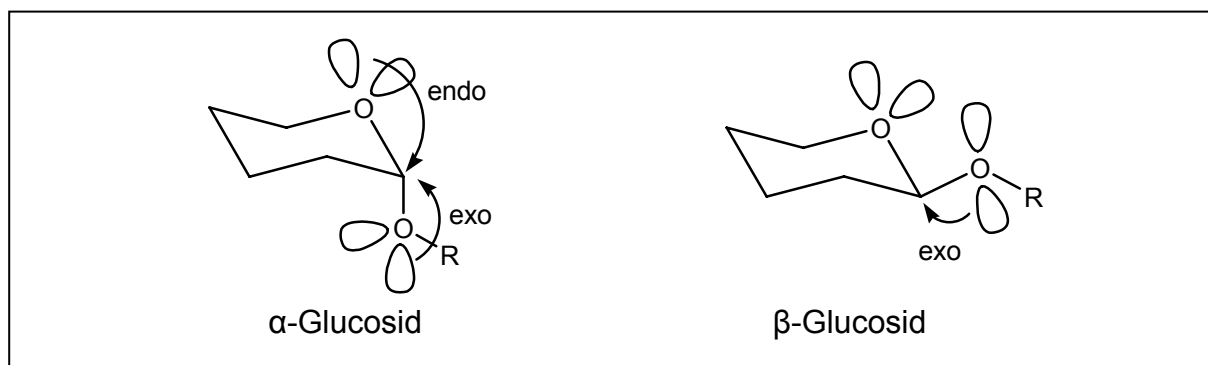


Abb. 4-26: *Endo*- und *exo*-anomerer Effekt bei α - und β -Glykosiden

einen anomeren Effekt ausüben (*exo*- und *endo*-anomerer Effekt). Dadurch wird die Basizität beider Atome geschwächt. Beim β -Anomer ist das nur für das Sauerstoffatom O¹ der Fall (*exo*-anomerer Effekt). Dadurch besitzt O⁵ eine höhere Basizität und stellt einen stärkeren Elektronen-Donor für eine Komplexierung mit einer Lewis-Säure dar. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Isomerisierung einer α -glykosidischen Bindung durch eine *endo*-Spaltung höchstwahrscheinlich nicht stattfindet. Zusätzlich wird die Rotation um eine C¹-C²-Bindung durch die makrocyclische Struktur der Cyclodextrinderivate **3** und **4** erschwert.

Wegen der makrocyclischen Struktur von Cyclodextrinen und der α -Konfiguration der Bindungen wird als Hauptreaktionsweg eine Spaltung der *exo*-glykosidischen Bindung mit nachfolgender Recyclisierung nach Reaktionsweg II angenommen, was zur Bildung der genannten Cyclodextrin-Isomere **39** und **40** führt.

4.4.1.2 ¹H-NMR-Experiment

Um detailliertere Informationen zum Reaktionsverlauf zu erhalten, wurde eine Homopolymerisation von (Me-*d*₃)₂₁- β -CD (**4**) in CD₂Cl₂ durchgeführt und per ¹H-NMR-Spektroskopie verfolgt (Ansatz **41**). Die Menge an BF₃·Et₂O wurde auf 1 eq. / CD erhöht um die Reaktionszeit zu verkürzen. Die Veränderungen im Bereich von δ 4,0 bis 6,0 mit den H1-Signalen zeigt Abb. 4-27.

Die prozentuale Verteilung der H1-Signale, der Gehalt an β -glykosidischen Bindungen im Polymer und das Auftreten von (Me-*d*₃)₂₁- β -CD^{6 α 1 β} (**40**) können Abb. 4-28 entnommen werden.

Parallel zur einsetzenden Polymerisation fand die Isomerisierung zu (Me-*d*₃)₂₁- β -CD^{6 α 1 β} (**40**) statt, dessen höchster Gehalt mit 20 % aller AGUs im Produkt nach 48 min beobachtet wurde und zu diesem Zeitpunkt dem des Polymers entsprach. Im weiteren Verlauf nahmen die Gehalte der Cyclodextrine kontinuierlich ab, so dass nach 202 min (Me-*d*₃)₂₁- β -CD (**4**) als auch (Me-*d*₃)₂₁- β -CD^{6 α 1 β} (**40**) vollständig polymerisiert waren. Die fortschreitende Kettentransferreaktion lässt sich durch die Zunahme β -glykosidischer Bindungen verfolgen. In diesem NMR-Experiment lagen zum Zeitpunkt des Reaktionsabbruchs nach 322 min 26 % der glykosidischen Bindungen im Polymer β -konfiguriert vor. Eine Extrapolation des danach zu verzeichnenden schwachen Anstiegs lässt eine Äquilibration bei etwa 30 % erwarten.

4.4 CROP unter Verwendung von Bortrifluorid

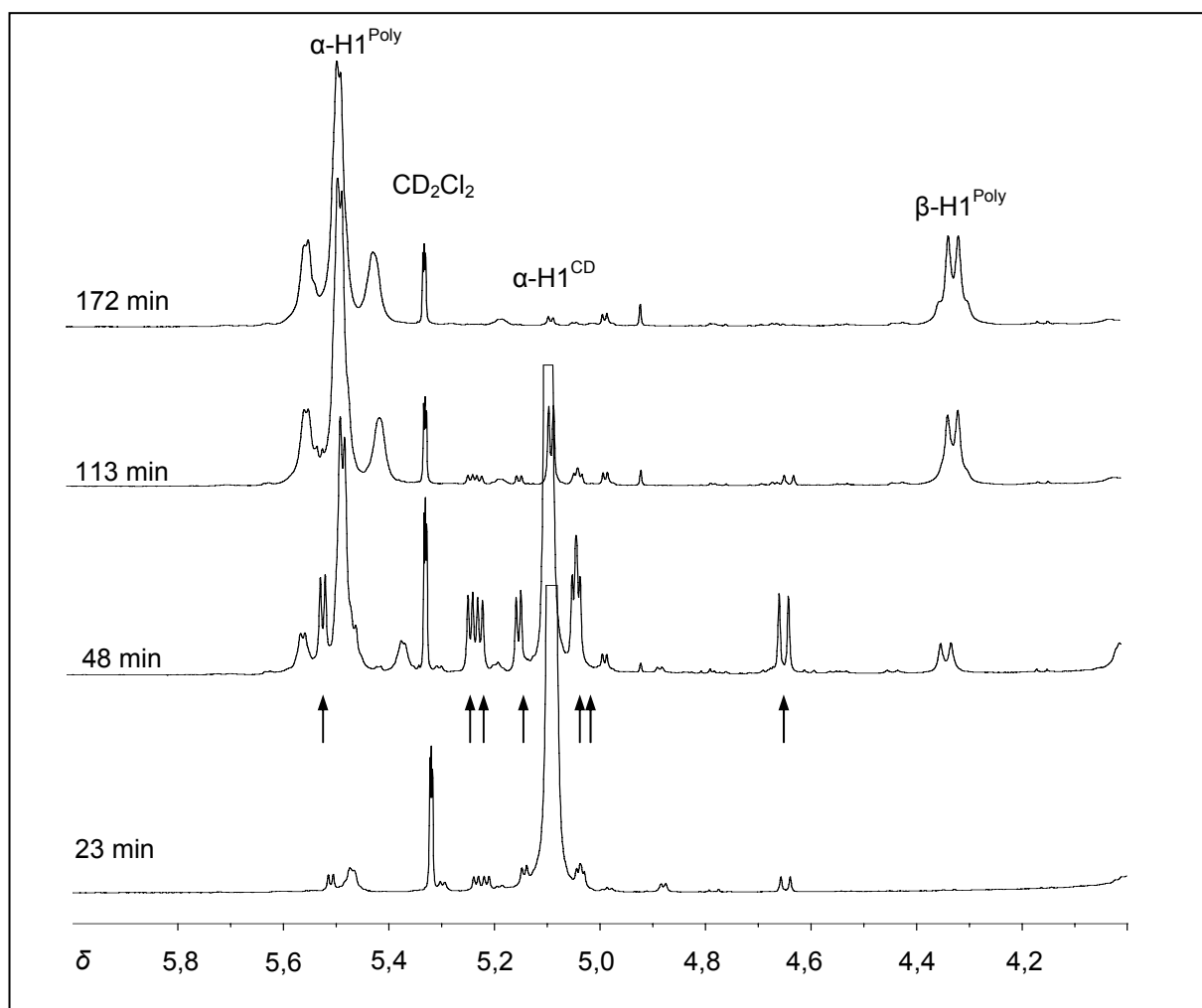


Abb. 4-27: Ausschnitte von ¹H-NMR-Spektren einer Lösung von (Me-*d*₃)₂₁-β-CD (**4**) mit 1 eq. BF₃·Et₂O / CD in CD₂Cl₂ (Ansatz **41**) nach 23, 48, 113 und 172 min Reaktionszeit. Die Pfeile deuten auf die H1-Signale der isomerisierten CD-Derivate **39** und **40**. (siehe auch Abb. 4-24)

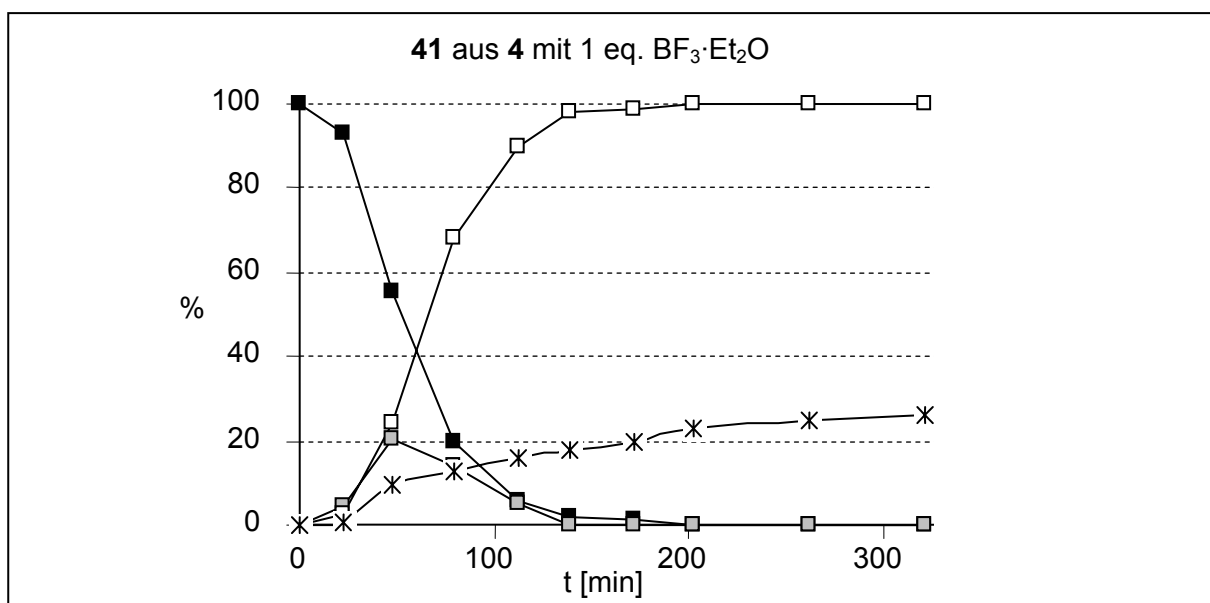


Abb. 4-28: ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung der CROP einer Reaktionslösung von (Me-*d*₃)₂₁-β-CD (**4**) mit 1 eq. BF₃·Et₂O / CD in CD₂Cl₂ (Ansatz **41**). Dargestellt sind der Gehalt an Polymer (Poly [%], —□—), an Edukt (CD [%], —■—) und an (Me-*d*₃)₂₁-β-CD^{6α1β} (**40**) (CD(**40**), —□—) sowie der Gehalt an β-glykosidischen Bindungen im Polymer (β [%], —*—) in Abhängigkeit der Reaktionszeit bei RT.

4.4.1.3 CROP unter Zusatz von Coinitiatoren

Mit dem Ziel, die Kettenttransferreaktion relativ zur Polymerisation zurück zu drängen, wurden die Reaktionsbedingungen durch Zugabe von Coinitiatoren variiert.

Ob BF_3 als schwache Lewis-Säure eine Polymerisation initiieren kann, war und ist Gegenstand zahlreicher Arbeiten^[96-99]. Untersuchungen zeigten, dass bei verschiedenen Monomeren ein Coinitiator wie Wasser oder Alkohol notwendig ist, mit dem die eigentliche aktive Spezies, in diesem Fall eine Protonensäure $\text{H}^+[\text{BF}_3\text{OR}]^-$ nach Gl. (10) generiert wird.



Ein wiederholt untersuchtes Beispiel ist die Polymerisation von 1,3,5-Trioxan mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Kern und Jaacks fanden eine mit abnehmender Wassermenge zunehmende Polymerisationsgeschwindigkeit^[96]. Collins *et al.* hingegen konnten die Polymerisation durch absoluten Wasserausschluss unterdrücken^[97]. Durch eine Maskierung von Protonen, die durch Zusatz der nicht nucleophilen Base 2,6-Di-*tert*-butylpyridin vor $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -Zugabe erreicht wurde, konnte die Reaktion von 1,3,5-Trioxan ebenfalls verhindert werden^[98]. Auch Isobutylen lässt sich bei Abwesenheit von Wasser oder Alkohol nicht polymerisieren^[99].

Um den Einfluss von Co-Initiatoren auf die Polymerisation zu untersuchen, wurden mehrere Versuche mit 0,3 eq. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und 0,03 eq. oder 0,1 eq. Methanol (Ansatz **42** und **43**) bzw. Wasser (Ansatz **44** bzw. **45**) pro Cyclodextrin durchgeführt (Tab. 4-3).

Bei allen Versuchen wurden stark schwankende Ergebnisse erhalten, die nicht reproduzierbar waren. Dünnschichtchromatographische Untersuchungen zeigten, dass die Reaktionsgeschwindigkeit deutlich verlangsamt wurde. Beim Abbruch der Polymerisation nach 71 h betrug der Umsatz bei Verwendung von 0,3 eq. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und 0,03 eq. Methanol (**42-71h**) nur 15 % und bei Anwesenheit von 0,03 eq. Wasser / CD (**44-71h**) 58 %.

Die unter Verwendung von 0,1 eq. Coinitiator erhaltenen Produkte wiesen einen noch geringen Umsatz auf. Nach Bestimmung der durchschnittlichen Blocklänge wurden diese Produkte daher nicht weiter untersucht.

4.4 CROP unter Verwendung von Bortrifluorid

Die Ergebnisse zeigen, dass der Zusatz eines Coinitiators die Polymerisationsgeschwindigkeit erheblich verlangsamt, so dass dadurch das Verhältnis von Polymerisation und Kettentransferreaktion nicht positiv beeinflusst werden konnte.

Tab. 4-3: Charakterisierung von Blockcopolymeren aus der CROP von Me₂₁-β-CD (**3**) und (Me-*d*₃)₂₁-β-CD (**4**) mit 0,3 eq. BF₃·Et₂O / CD unter Zusatz von 0,03 eq. Methanol (Ansatz **42**), 0,1 eq. Methanol (Ansatz **43**), 0,03 eq. Wasser (Ansatz **44**) und 0,1 eq. Wasser (Ansatz **45**) / CD sowie zum Vergleich Ansatz **38** mit 0,3 eq. BF₃·Et₂O / CD ohne Coinitiator

t [h]	BL ^{0,1 MeOH} glcp-Me ₃ [AGU]	[AGU] glcp-(Me-d ₃) ₃	DP [AGU]	Poly [%]	CD(39/40) [%]	β [%]
Ansatz 42 (+ 0,03 eq. MeOH)						
12	19,7	27,3	31	15	12	5
24	11,3	15,9				
48	11,8	15,4				
71	18,6	26,2				
Ansatz 43 (+ 0,1 eq. MeOH)						
12	10,1	11,3	28	58	14	13
24	15,3	17,8				
48	7,9	9,0				
71	24,7	27,8				
Ansatz 44 (+ 0,03 eq. H ₂ O)						
12	9,5	11,6	36	58	14	13
24	9,7	12,5				
48	13,3	17,5				
71	7,0	9,0				
Ansatz 45 (+ 0,1 eq. H ₂ O)						
12	14,8	19,8	27	100	12	26
24	12,1	16,7				
48	15,6	22,4				
71	15,4	22,1				
Ansatz 38 (ohne Zusatz)						
24	17,9	19,6	27	100	12	26
41	5,2	5,4				
66	2,9	2,8				
95	2,9	3,0				
137	2,3	2,3				

CD(39/40): Gehalt an **39** und **40**

β [%]: Gehalt β-glykosidischer Bindungen im linearen Anteil

4.4.1.4 CROP in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität

Durch den Einsatz von Lösungsmitteln mit niedrigen Dielektrizitätskonstanten kann die Bildung von ionischen Spezies zurückgedrängt werden. Dieses trifft zum einen auf den Initiator, zum anderen aber auch auf das propagierende Ende zu – beide können undissoziiert, als Kontaktionenpaar, als solvatgetrenntes

Ionenpaar oder als vollständig solvatisierte Ionen vorliegen. Um den Einfluss der Polarität auf das Polymerisationsverhalten zu untersuchen, wurde die Polarität durch Zusatz von Toluol variiert (Abb. 4-29).

Wie zu erwarten war, nimmt die Polymerisationsgeschwindigkeit mit steigendem Toluol-Gehalt und somit mit abnehmender Polarität deutlich ab. Während in reinem Dichlormethan (Ansatz **46**) bereits nach 30 h die Edukte vollständig polymerisiert waren und die mittlere Blocklänge auf 5,0 abgenommen hatte, wurde ein 100 %iger Umsatz in Dichlormethan / Toluol (1:1) (Ansatz **47**) erst nach 89,5 h erreicht. Das bei Reaktionsabbruch erhaltene Produkt **47-113,5h** besaß eine durchschnittliche Blocklänge von 4,4. Eine Erhöhung des Toluol-Gehaltes auf 70 % (Ansatz **48**) führte nach 122 h zu 22 % Polymer mit einer durchschnittlichen Blocklänge von 12 und einem Polymerisationsgrad von 21. β -Glykosidische Bindungen ließen sich bei diesem Polymer im ^1H -NMR-Spektrum nicht erkennen.

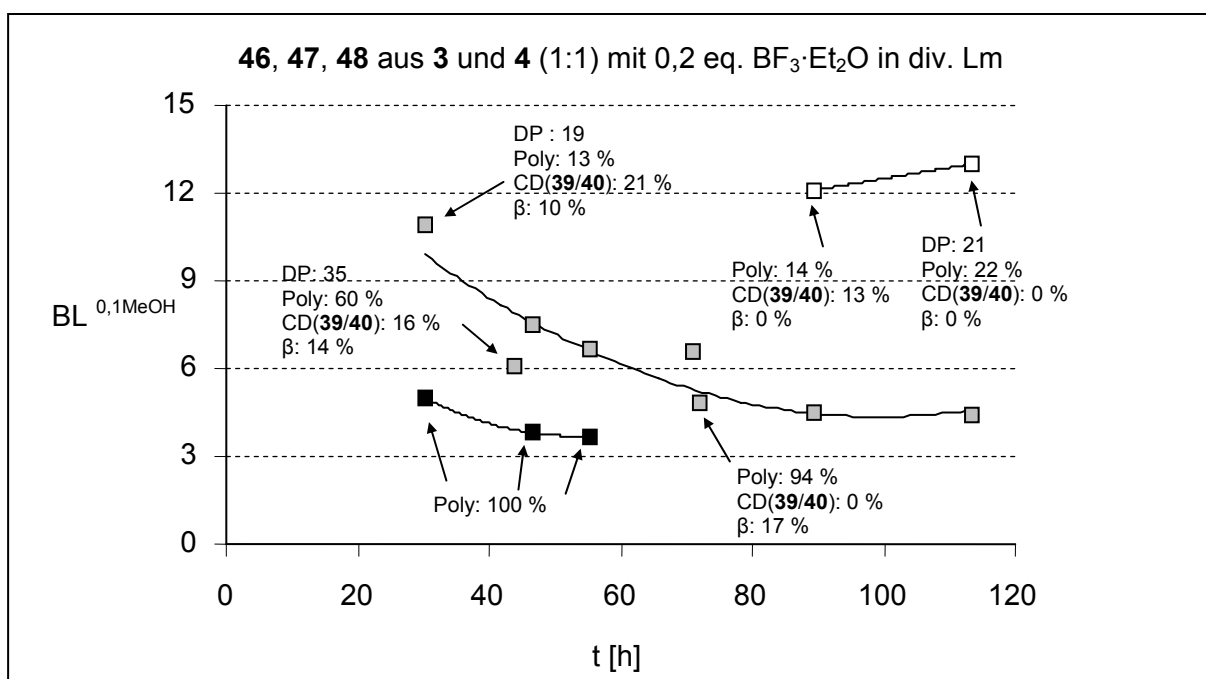


Abb. 4-29: CROP von $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) und $(\text{Me-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**4**) in CH_2Cl_2 (Ansatz **46**, \blacksquare), in CH_2Cl_2 / Toluol 1:1 (Ansatz **47**, \blacksquare) sowie in CH_2Cl_2 / Toluol 3:7 (Ansatz **48**, \square). Für einige Polymere sind weiterhin die Gehalte an Polymer (Poly [%]), an $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}^{6\alpha 1\beta}$ (**39**) und $(\text{Me-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**40**), $\text{CD}(\mathbf{39/40})$ [%]), sowie der Anteil an β -glykosidischer Bindungen im Polymer (β [%]) angegeben.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Produkte mit annähernd identischem Polymergehalt auch eine vergleichbare Blocklänge in der Polymerfraktion aufwiesen. Durch Variation der Polarität ließ sich die Kettentransferreaktion nicht zurückdrängen.

4.4.2 Zusammenfassung

Wie bereits Suzuki *et al.* zeigen konnten, lassen sich per-O-methylierte Cyclodextrine mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ polymerisieren. In den hier beschriebenen Versuchen zur Copolymerisation von $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) mit $(\text{Me-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**4**) in Dichlormethan konnten die Ausgangsprodukte mit 0,2 und 0,3 eq. Initiator / CD innerhalb von 66 h vollständig zu Polymeren mit einem DP bis 36 umgesetzt werden. Zu Beginn der Reaktionen wurden Blocklängen ermittelt, die über den theoretischen Werten von 14 lagen und durch lediglich geöffnete Cyclodextrine verursacht werden. Parallel zur Polymerisation setzten Kettenübertragungsreaktionen ein, so dass nach vollständiger Polymerisation Blocklängen von unter fünf ermittelt wurden. Die Berechnung der Blocklängen erfolgte nach Partialmethanolyse mit 0,1 M methanolischer Salzsäure (90 °C, 1 h). Der Gehalt an β -glykosidischen Bindungen stieg infolge von Kettenübertragungsreaktionen auf bis zu 26 % an.

Ein in CD_2Cl_2 durchgeführtes $^1\text{H-NMR}$ Experiment mit 1 eq. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ erlaubte eine genauere Aufnahme des zeitlichen Verlaufs und bestätigte die Ergebnisse. Weiterhin bestätigte das Experiment die vorübergehende Bildung der isomeren Cyclodextrinderivate **39** und **40**, die jeweils eine β -glykosidische Bindung tragen. Ihre Bildung verläuft wahrscheinlich über eine Recyclisierung (back-biting Reaktion) der aus einer Ringöffnung entstehenden linearen Maltoheptaosen. Um die Kettentransferreaktion zugunsten der Polymerisation zurückzudrängen wurden der Einfluss von Coinitiatoren und der Polarität des Lösungsmittels untersucht. Die Versuche mit Wasser oder Methanol als Coinitiator litten unter einer schlechten Reproduzierbarkeit. Es war jedoch zu erkennen, dass bereits die Zugabe von 0,03 eq. Methanol oder Wasser / CD die Polymerisationsgeschwindigkeit erheblich reduzierte. Copolymerisationsversuche in Reaktionsmedien geringerer Polarität führten ebenfalls zu einer Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit. Werden die erzielten Blocklängen in Abhängigkeit vom Polymergehalt betrachtet, konnten bei diesen Versuchen keine höheren Blocklängen erreicht werden.

4.5 CROP unter Verwendung von Trialkyloxoniumsalzen

Unter Oxonium-Salzen versteht man Salze mit einem tertiären Sauerstoffatom^[100]. Je nach Zahl der organischen Reste unterscheidet man primäre (protonierte Alkohole), sekundäre (protonierte Ether) und die hier verwendeten tertiären Oxonium-Salze, die nach ihrem Entdecker als Meerwein-Salze zusammengefasst werden. 1965 bezeichnete Meerwein Trialkyloxonium-Salze als die stärksten bekannten Alkylierungsmittel, mit denen sich „*fast sämtliche organischen Sauerstoff-, Schwefel-, Stickstoff- und Phosphor-Verbindungen, die zur Aufnahme eines Protons befähigt sind*“ alkylieren lassen^[100]. Verwendung finden sie zum Beispiel zur Alkylierung von Alkoholen, Ethern, Carbonylverbindungen, Sulfoxiden, Disulfiden oder Nitrilen. Der Initiierung der CROP von Cyclodextrinderivaten sollte demnach eine Ethylierung einer glykosidischen Bindung mit anschließender Bildung eines Carboxonium-Ions zu Grunde liegen. In Abb. 4-30 ist dieser Reaktionsschritt dargestellt.

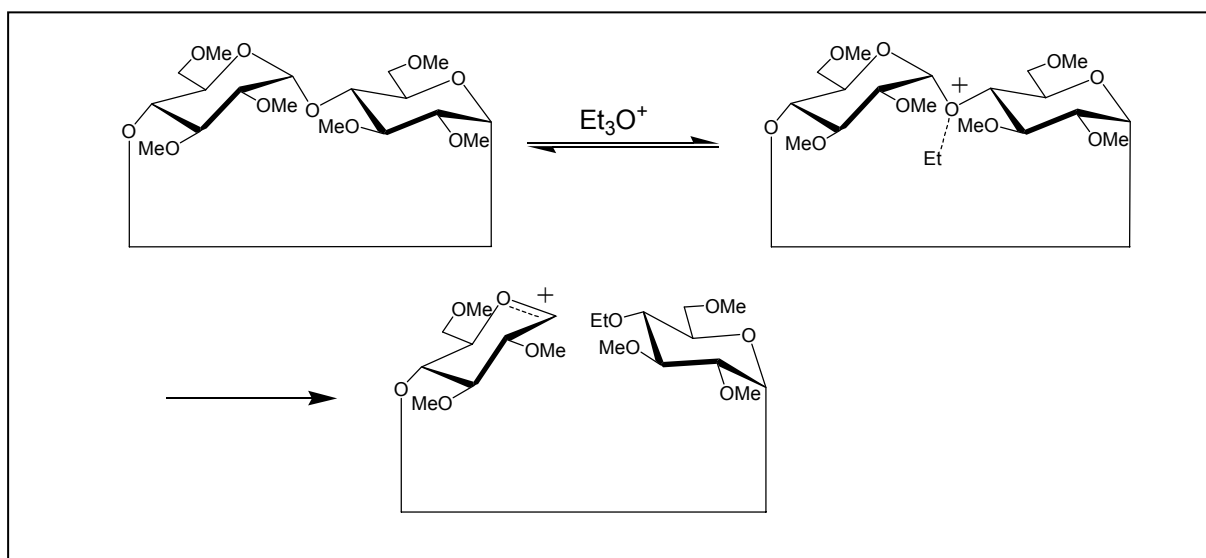


Abb. 4-30: Initiierung der CROP durch Ethylübertragung aus Et_3O^+ auf die glykosidische Bindung und deren anschließende Spaltung unter Bildung eines Carboxonium-Ions.

Gesättigte tertiäre Oxonium-Salze sind nur mit nicht-nucleophilen, komplexen Anionen wie SbF_6^- , PF_6^- oder BF_4^- beständig. Die Stabilität dieser Salze nimmt mit dem sinkendem Radius des Anions, bzw. mit dessen Polarisierbarkeit, ab. In Wasser zersetzen sie sich alle rasch zu Ether, Alkohol und der Halogenosäure.

In den vorausgehenden Arbeiten waren bereits erfolgreich per-O-methylierte Cyclodextrine mit dem Meerwein-Salz Et_3OPF_6 polymerisiert worden. NMR-spektroskopische Untersuchungen hatten jedoch Hinweise auf eine Zersetzung des Initiators unter Freisetzung von Fluorwasserstoff geliefert. Diese Nebenreaktion ist als kritisch zu betrachten, da durch eine autokatalytische Reaktion mit der Glasoberfläche Wasser freigesetzt werden kann. Um diese Reaktion zu vermeiden, wurde für die in dieser Arbeit beschriebenen Versuche das stabilere und „Fluor-freie“ Salz $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ gewählt. Auf die Zersetzung von Meerwein-Salzen wird in Abschnitt 4.5.1 ausführlicher eingegangen.

Im Vergleich zur Polymerisation mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ lief die Reaktion mit $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ wesentlich rascher ab. Mit dem Ziel, die Reaktivität zu reduzieren, wurden Cyclodextrine mit unterschiedlicher Ringgröße eingesetzt. Die Ergebnisse der Polymerisation von äquimolaren Mengen $\text{Me}_{18}\text{-}\alpha\text{-CD}$ (**1**) / $(\text{Me-}d_3)_{18}\text{-}\alpha\text{-CD}$ (**2**), $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) / $(\text{Me-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**4**) sowie $\text{Me}_{24}\text{-}\gamma\text{-CD}$ (**5**) / $(\text{Me-}d_3)_{24}\text{-}\gamma\text{-CD}$ (**6**) unter Verwendung von 0,1 – 0,3 eq. $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ / CD bei Raumtemperatur sind in Abb. 4-31 dargestellt.

Die besten Ergebnisse wurden bei den Produkten **53-2h**, **52-5h** und **55-5h** erreicht. Bei einem Polymergehalt von 90 – 100 % betrugen die aus dem Partialmethanolysat ermittelten Blocklängen 7 bis 8 und der Gehalt an β -glykosidischen Bindungen 14 – 16 %. Die Abweichungen zwischen den Blocklängen bei Ansatz **52** sind darauf zurückzuführen, dass $(\text{Me-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**4**) auf Grund eines Einwaagefehlers im Überschuss eingesetzt wurde. Im weiteren Verlauf nahmen die Blocklängen $\text{BL}^{0,1\text{MeOH}}$ bei allen Versuchen schnell auf Werte zwischen 2 und 3 ab. Der höchste Gehalt an β -glykosidischen Bindungen wurde mit 32 % nach 22-stündiger Reaktionszeit von **3** und **4** mit 0,2 eq. $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ bei Polymer **53-22h** ermittelt und entsprach etwa den Werten aus der Polymerisation mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Mit einem DP von 23 besaß Produkt **52-5h** die höchste Molmasse.

Wie bereits mit Et_3OPF_6 beobachtet worden war, begann auch bei Verwendung von $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ die Reaktion erst nach einer Inkubationsperiode. Zum Zeitpunkt der ersten Probenahme nach 1 h konnte bei keinem der Ansätze eine Polymerisation festgestellt werden (Tab 4-4). Nach 2 h lag bei allen Versuchen mit 0,2 und 0,3 eq. $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ / CD Polymer vor, während das für die Versuche mit

0,1 eq. Initiator nur für Produkt **49-2h** aus den α -Cyclodextrinen der Fall war. Diese Beobachtung widerspricht der mit zunehmender Ringgröße steigenden Reaktivität. Es ist daher zu vermuten, dass die Initiierung bei α -CDs nicht verzögert wird, jedoch das Kettenwachstum, also der Angriff eines oligomeren Carboxonium-Ions auf ein glykosidisches Sauerstoffatom, aus sterischen Gründen gehemmt ist. Dementsprechend nahm der nach 5 h Reaktionszeit vorliegende Polymergehalt mit der Ringgröße von 88 % bei Produkt **49-5h** (aus α -CDs) auf 100 % bei **55-5h** (aus γ -CDs) zu.

Tab. 4-4: Übersicht über die Zeitpunkte des Reaktionsbeginns der CROP mit 0,1 – 0,3 eq. $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ / CD

CD-Derivate	0,1 eq. $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$			0,2 eq. oder 0,3 eq. $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$		
	1 h	2 h	3 h	1 h	2 h	3 h
α -CDs (1 + 2)	-	✓	✓	-	✓	✓
β -CDs (3 + 4)	-	-	✓	-	✓	✓
γ -CDs (5 + 6)	-	-	✓	-	✓	✓

4.5 CROP unter Verwendung von Trialkyloxoniumsalzen

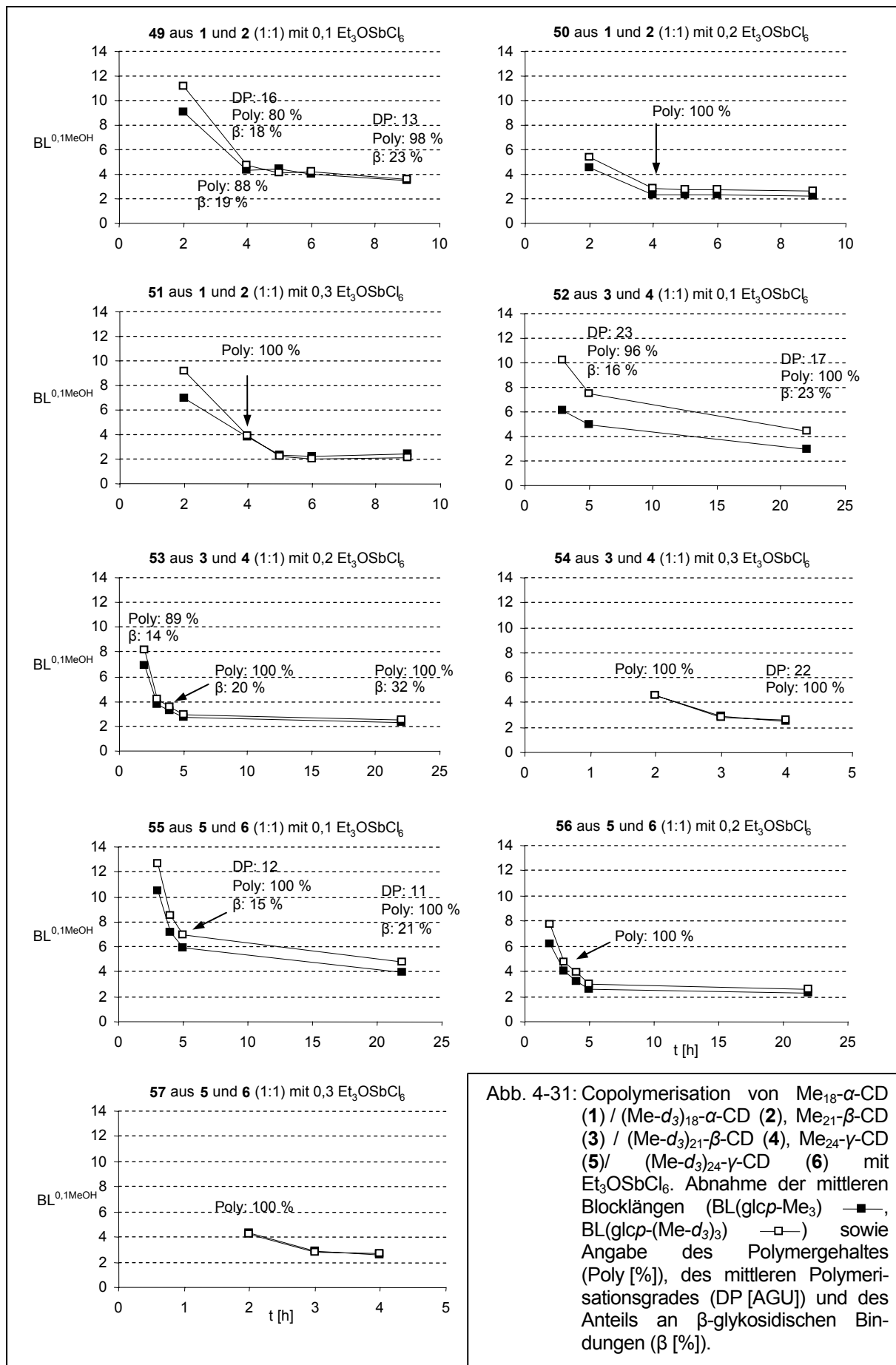


Abb. 4-31: Copolymerisation von Me₁₈-α-CD (1) / (Me-d₃)₁₈-α-CD (2), Me₂₁-β-CD (3) / (Me-d₃)₂₁-β-CD (4), Me₂₄-γ-CD (5) / (Me-d₃)₂₄-γ-CD (6) mit Et₃OSbCl₆. Abnahme der mittleren Blocklängen (BL(glcP-Me₃) —■—, BL(glcP-(Me-d₃)₃) —□—) sowie Angabe des Polymergehaltes (Poly [%]), des mittleren Polymerisationsgrades (DP [AGU]) und des Anteils an β-glykosidischen Bindungen (β [%]).

4.5.1 Mechanistische Untersuchungen

4.5.1.1 ^1H -NMR-Spektroskopie

Eine genauere Untersuchung des Reaktionsverlaufes erlaubte die kontinuierliche Aufnahme von ^1H -NMR-Spektren einer Lösung von $(\text{Me-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**4**) mit 1 eq. $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ in CD_2Cl_2 bei Raumtemperatur (Ansatz **58**). Abb. 4-31 zeigt die zeitliche Veränderung der Signale. Zur Illustration ist in Abb. 4-32 der Bereich der anomeren Protonen H1^{Poly} in den Spektren nach 22 min, 45 min und 90 min dargestellt.

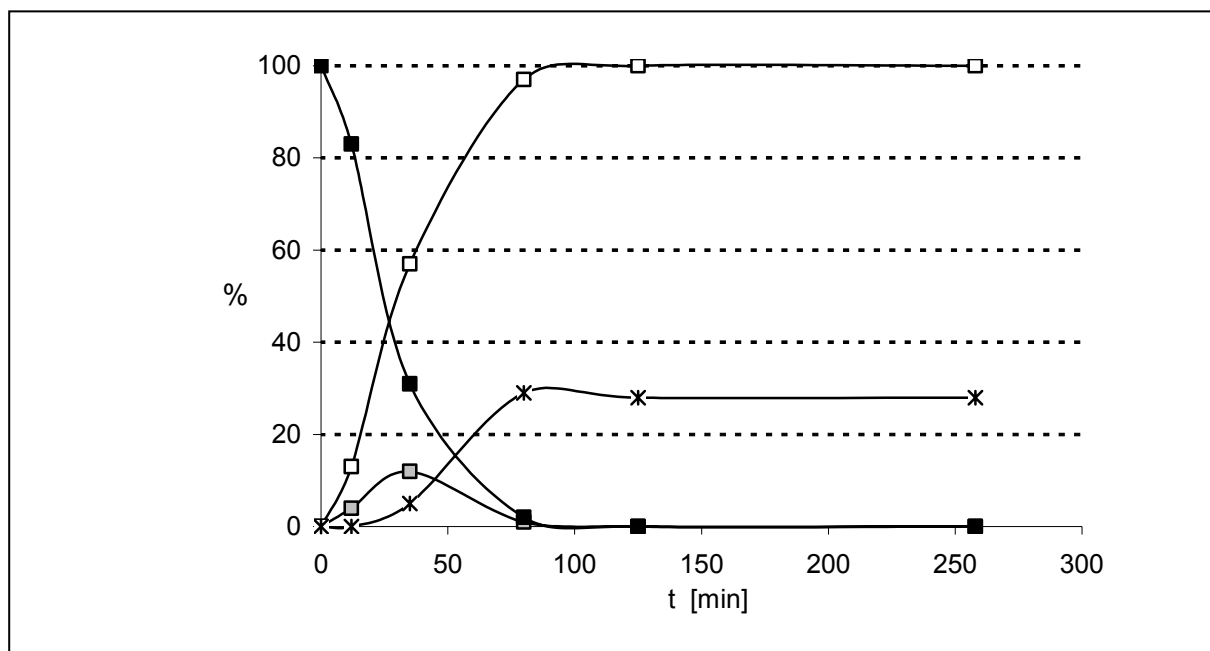


Abb. 4-31: ^1H -NMR spektroskopische Untersuchung der CROP einer Reaktionslösung von $(\text{Me-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**4**) mit 1 eq. $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ / CD in CD_2Cl_2 (Ansatz **58**). Dargestellt sind die Gehalte an Polymer (—□—), an $(\text{Me-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**4**) (—■—), an $(\text{Me-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}^{6\alpha 1\beta}$ (**40**) (—□—) sowie an β -glykosidischen Bindungen im Polymer (—X—).

Wie auch unter Verwendung von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (vgl. Abb. 4-28) war im Anfangsstadium des ^1H -NMR-Experiments durch Isomerisierung einer glykosidischen Bindung die Bildung von $(\text{Me-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}^{6\alpha 1\beta}$ (**40**) zu beobachten. Der höchste Gehalt wurde nach 45 min mit 12 % erreicht. Zwei weitere Dubletts bei δ 5,30 sowie 4,61 wurden $\alpha\text{-H1}^1$ und $\beta\text{-H1}^1$ an einem reduzierenden Ende zugeordnet (Blockpfeile). Mit fortschreitender Reaktion nahmen die Intensitäten der Minorsignale ab und waren

nach 90 min bei annähernd vollständigem Verbrauch der Ausgangsprodukte nicht mehr zu beobachten. Das Gleichgewichtsverhältnis von α - und β -glykosidischen Bindungen im Polymer wurde ebenfalls nach 90 min mit $\beta = 29\%$ erreicht.

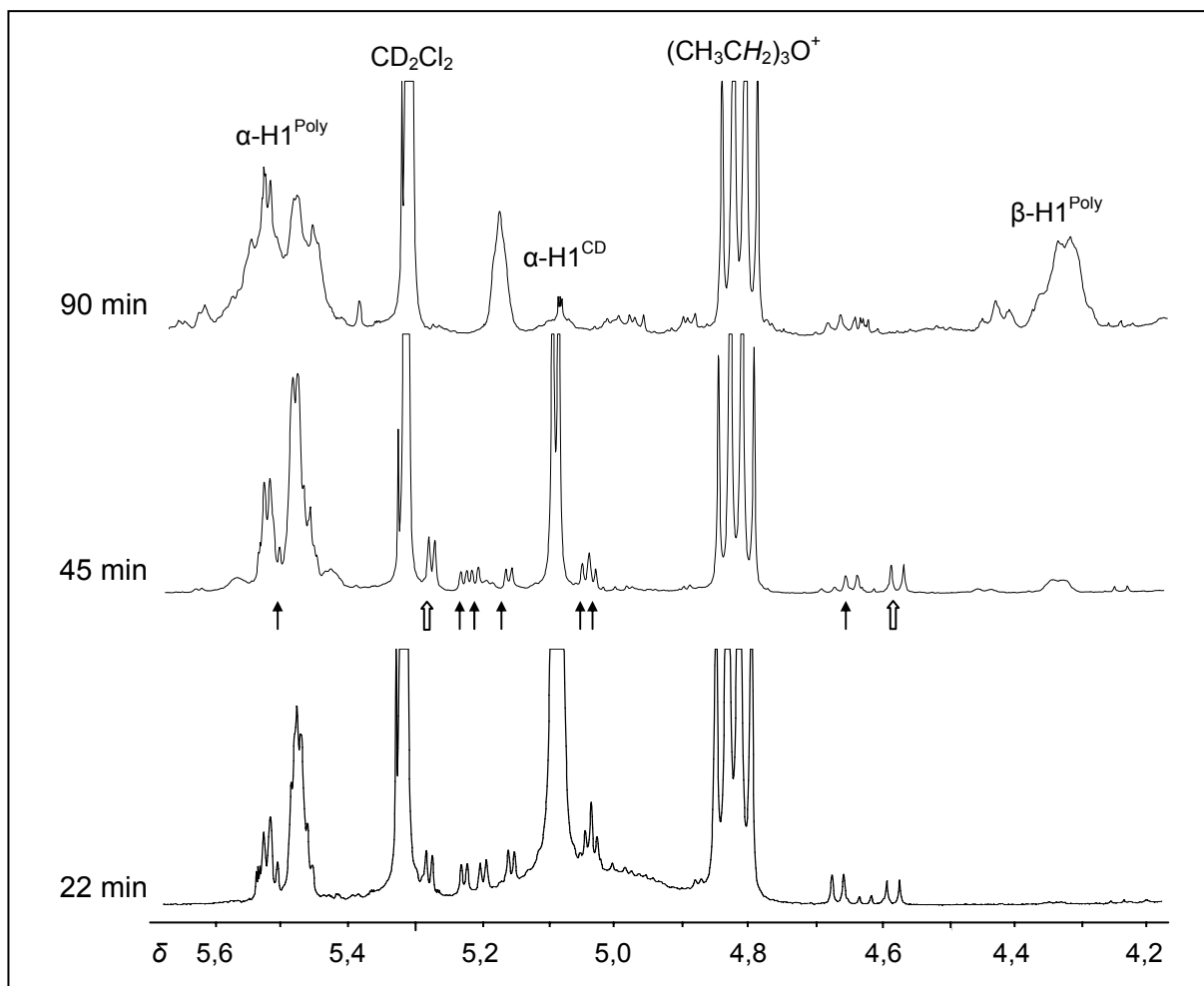


Abb. 4-32: Ausschnitte von ^1H -NMR-Spektren von Ansatz **58** nach 22 min, 45 min und 90 min. Reaktionsbedingungen: $(\text{Me-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**4**) mit 1 eq. $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ / CD in CD_2Cl_2 bei Raumtemperatur. Die schwarzen Pfeile deuten auf die H1-Signale von CD-Derivat **40**, die Blockpfeile auf $\alpha\text{-H1}^1$ und $\beta\text{-H1}^1$ offenkettiger Verbindungen.

Der Verbrauch des Initiators kann anhand der Abnahme des Signals der Methylprotonen von Et_3O^+ (δ 1,67) verfolgt werden (Abb. 4-33). Die zeitliche Veränderung der Intensitäten ist Abb. 4-34 zu entnehmen. Die Intensität des Signals von Et_3O^+ (Signal **A** in Abb. 4-33) nahm während der Polymerisation und auch nach vollständigem Umsatz des Cyclodextrins linear ab. Bei Abbruch des Experiments konnte eine Gesamtabnahme um 66 % verzeichnet werden. Die Abnahme korrelierte mit der Zunahme eines Triplets **B** bei δ 1,14. Dieses Signal kann dem durch Ethyl-Übertragung frei werdenden Diethylether zugeordnet werden, deren Methylen-Gruppen ein Quartett **C** bei δ 3,45 verursachen und die Unterscheidung zwischen

Diethylether und Ethanol erlaubten (Lit.: Ethanol: δ 3,69, Diethylether: δ 3,47^[101]). Die Zuordnung des Quartetts erfolgte durch ein H,H-COSY Experiment. Das Triplett **B** ist jedoch nicht symmetrisch, so dass eine Überlagerung mit mindestens einem anderen Triplett vermutet wird. Im H,H-COSY Spektrum konnten jedoch wegen der geringen Intensität keine weiteren Methylen-Protonen zugeordnet werden. Die Anwesenheit von geringen Mengen Ethanol ist daher nicht auszuschließen.

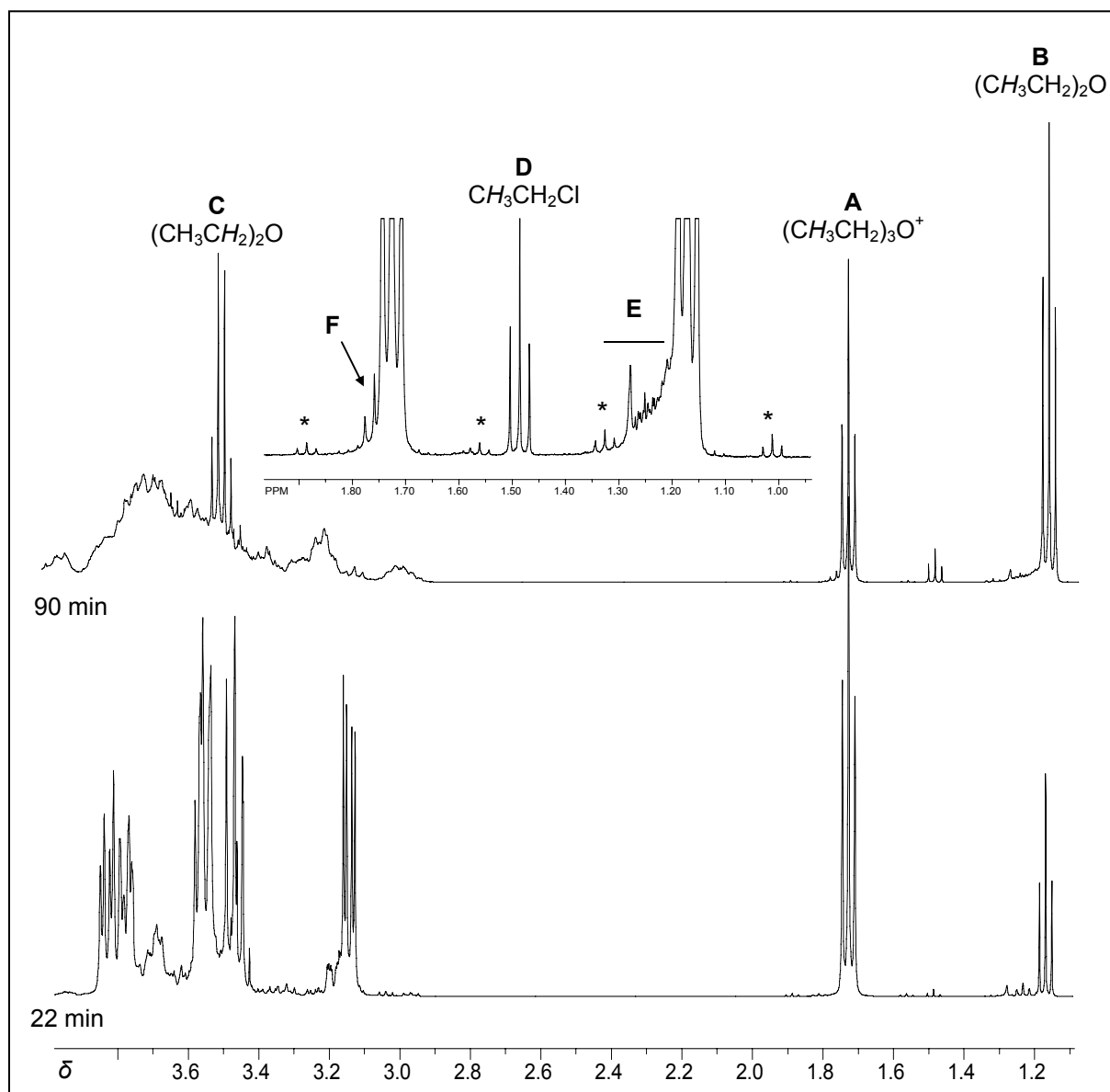


Abb. 4-33: Ausschnitte von ^1H -NMR-Spektren von Ansatz **58** nach 22 min und 90 min. Reaktionsbedingungen: $(\text{Me-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**4**) mit 1 eq. $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ / CD in CD_2Cl_2 bei Raumtemperatur. Satellitensignale sind mit einem * gekennzeichnet.

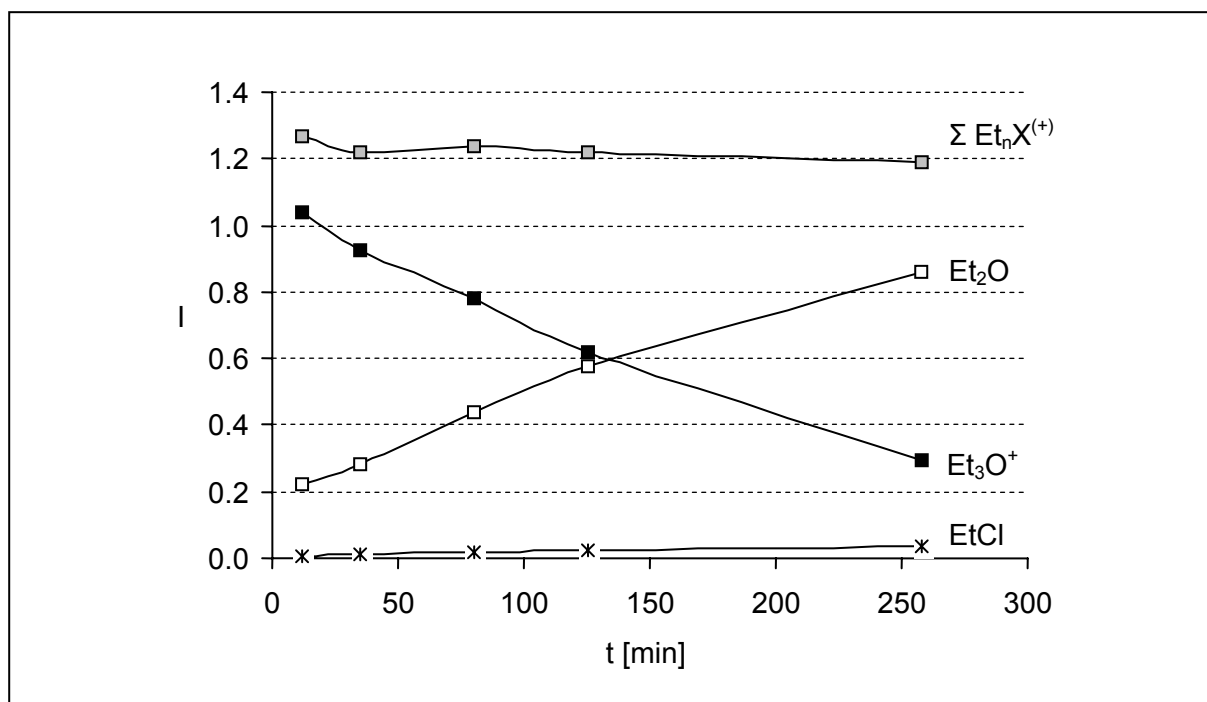


Abb. 4-34. Veränderungen der Intensitäten von Signal A (Methylgruppen des Triethyloxonium-Ions bei δ 1,67, —■—), Signal B (Diethylether bei δ 1,14, —□—) und Signal D (Chlorethan bei δ 1,45 —*—) sowie die Summe der Signale (—■—) während des ^1H -NMR-Experiments (Ansatz 58). Die Signalintensitäten sind normiert auf das CD_2Cl_2 -Restprotonen-Signal.

Ein weiteres Triplett bei δ 1,48 sowie ein Quartett im Bereich der Ringprotonen bei δ 3,59 wurden Chlorethan zugeordnet. Die Zuordnung des Quartetts erfolgte anhand eines H,H-COSY-Experiments und Vergleich mit Literaturdaten (Tab. 4-5). Chlorethan als Zersetzungsprodukt von Triethyloxonium-Salzen wurde bereits von Eley *et al.* beobachtet, die das Verhalten von $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ in Dichlormethan^[102] untersuchten. Nach 24stündiger Lagerung einer 1%igen Lösung bei Raumtemperatur konnten sie Et_2O , EtCl sowie SbCl_5 gaschromatographisch nachweisen. Die Zersetzung ist in Gl. (11) dargestellt. Nach vollständiger Umsetzung entsprach das UV-Spektrum dem einer Lösung von SbCl_5 in Dichlormethan, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Zersetzung irreversibel ist. Eine Hydrolyse konnte ausgeschlossen werden, da sie zu in Dichlormethan unlöslichen Verbindungen geführt hätte. Jones und Plesch beschrieben die Zersetzung von $\text{Et}_3\text{O}^+\text{X}^-$ mit $\text{X} =$



BF₄, PF₆ oder SbF₆ in Dichlormethan gemäß Gl. (12) – (14)^[103]. Die Stabilität der untersuchten Salze steigt in folgender Reihenfolge an: Et₃OBF₄ < Et₃OPF₆ << Et₃OSbF₆.

Tab.4-5: Gegenüberstellung von experimentell ermittelten und aus der Literatur bekannten NMR-Daten von möglichen Abbauprodukten von Trialkyloxoniumsalzen Et₃O⁺X⁻ (X = SbCl₆ oder PF₆).

Experimentelle Daten	Literatur-Daten
Chlorethan	
$\delta_{\text{H}}(\text{CD}_2\text{Cl}_2)$ 1,48 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,3$ Hz, 3 H)	$\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1,48 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,3$ Hz, 3 H) ^[104]
$\delta_{\text{H}}(\text{CD}_2\text{Cl}_2)$ 3,59*	$\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 3,56 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7,3$ Hz, 2 H) ^[104]
Fluorethan	
	$\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1,35 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 26,2$ Hz, 3 H) ^[104]
	$\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 4,50 (dq, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, $^2J_{\text{HF}} = 47,0$ Hz, 2 H) ^[104]
Monoethyldifluorophosphat	
$\delta_{\text{H}}(\text{CD}_2\text{Cl}_2)$ 1,45 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,1$ Hz, 3 H)	$\delta_{\text{H}}(?)$ 1,21 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz, 3 H) ^[105]
$\delta_{\text{H}}(\text{CD}_2\text{Cl}_2)$ 4,43 (dq, $^3J_{\text{HH}} = 7,1$ Hz, $^3J_{\text{HP}} = 9,6$ Hz, 2 H)	$\delta_{\text{H}}(?)$ 4,34 (dq, $^3J_{\text{HH}} = 7$ Hz, $^3J_{\text{HP}} = 10$ Hz, 2 H) ^[105]
$\delta_{\text{P}}(\text{CD}_2\text{Cl}_2)$ -19,8 (t, $^1J_{\text{PF}} = 1014$ Hz)	$\delta_{\text{P}}(?)$ -22,92 (tt, $^1J_{\text{PF}} = 993$ Hz, $^3J_{\text{HP}} = 10$ Hz) ^[105]
	$\delta_{\text{P}}(\text{CDCl}_3)$ -21,35 (t, $^1J_{\text{PF}} = 1014$ Hz) ^[106]

*: Ermittelt aus H,H-COSY-Experiment

?: Lösungsmittel nicht angegeben

Zusätzlich zu den Satellitensignalen der Signale **A** und **B** (in Abb. 4-33 mit * gekennzeichnet) sind im Bereich zwischen δ 1,20 und 1,80 weitere kleine Signale in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Hauptsignalen zu erkennen. Beim Diethylether-Signal **A** bildet sich eine Schulter (Bereich **E**) zu tieferem Feld aus. Das Signal des Triethyloxonium-Ions ist durch ein Triplett **F** bei geringfügig tieferem Feld überlagert. Es liegt der Verdacht nahe, dass das Triplett **F** durch Deuteromethyldiethyloxonium- und / oder Dideuteromethylethyloxonium-Ionen hervorgerufen wurde, deren Bildung durch einen Alkyltausch zwischen Trialkyloxonium-Ionen und Dialkylethern denkbar ist (Abb. 4-35, siehe auch in Kapitel 4.5.1.2.). Die im Gegenzug auf das Polymer übertragenen Ethylgruppen könnten die Signale im Bereich **E** verursacht haben. Auf Grund der polymeren Struktur treten diese Signale nicht strukturiert auf, sondern „verschmieren“ zu einem breiteren Signal. Dieses Verschmieren wurde bei Signal **F** nicht beobachtet, was darauf hindeutet, dass Trialkyloxonium-Ionen nicht am Polymer auftreten und der Alkyltausch somit konzertiert abläuft.

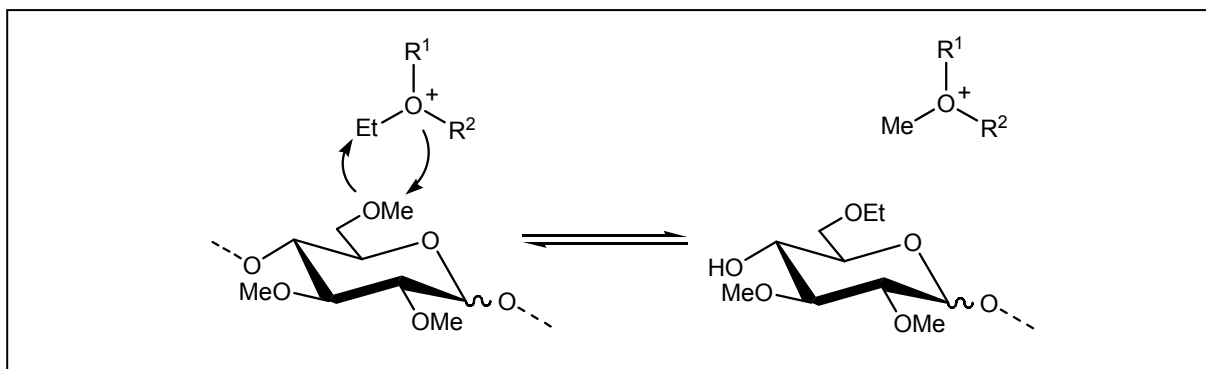


Abb. 4-35: Alkyltausch zwischen einem Trialkyloxonium-Ion und der Methoxygruppe an Position 6 einer *glcp*-Me₃-Einheit. (R¹, R² = Me oder Et)

Ergänzend soll an dieser Stelle auf die von Sonntag durchgeführten Untersuchungen zur CROP von Cyclodextrinen mit Et₃OPF₆ eingegangen werden, die der vorliegenden Arbeit vorausgegangen waren^[107]. In den NMR-Spektren einer 1 %igen Lösung von Et₃OPF₆ in deuteriertem Dichlormethan nach einer Lagerungszeit von 24 h war keine Bildung von Fluorethan zu erkennen. Stattdessen konnte das Hydrolyseprodukt Monoethyldifluorophosphat anhand der ³¹P-NMR- und ¹H-NMR-Spektren identifiziert werden. In Tab. 4-5 sind die experimentell ermittelten Daten für die diskutierten Abbauprodukte denen aus der Literatur gegenüber gestellt. Das im Rahmen eigener Vorarbeiten durchgeführte ¹H-NMR-Experiment mit Me₂₁-β-CD (**3**) und 1 eq. Et₃OPF₆ ließ ebenfalls die Bildung von Monoethyldifluorophosphat erkennen^[76]. Die Bildung dieser Verbindung ist durch eine unvollständige Hydrolyse von HPF₆ bzw. PF₅ und anschließende Veresterung mit Ethanol denkbar wie in Gl. (15) und (16) dargestellt ist. Die Bildung von PF₅ ist aus Et₃OPF₆ gemäß Gl. (14) möglich. Ethanol kann durch Hydrolyse von Et₃O⁺ freigesetzt werden (Gl. (17)). Das dabei freigesetzte Fluorwasserstoff kann durch Reaktion mit der Glasoberfläche Wasser freisetzen. Um diesen autokatalytischen Prozess zu vermeiden, wurde, wie bereits erwähnt wurde, in der vorliegenden Arbeit Et₃OSbCl₆ eingesetzt.



4.5.1.2 Alkyltausch zwischen Ethern und Trialkyloxonium-Ionen

Wie bereits von Meerwein beschrieben wurde, können Ethergruppen einem Alkylaustausch mit Trialkyloxoniumsalzen unterliegen^[100]. Unter Ausnutzung von Löslichkeitsunterschieden kann dieser Weg, ausgehend von präparativ leicht zugänglichen Meerwein-Salzen, auch zur Darstellung anderer Derivate dienen. Ein Beispiel, die bereits von Meerwein durchgeführte Darstellung von Trimethyloxonium-tetrafluorborat aus dem Triethyloxonium-Salz, ist in Abb. 4.37 gezeigt.

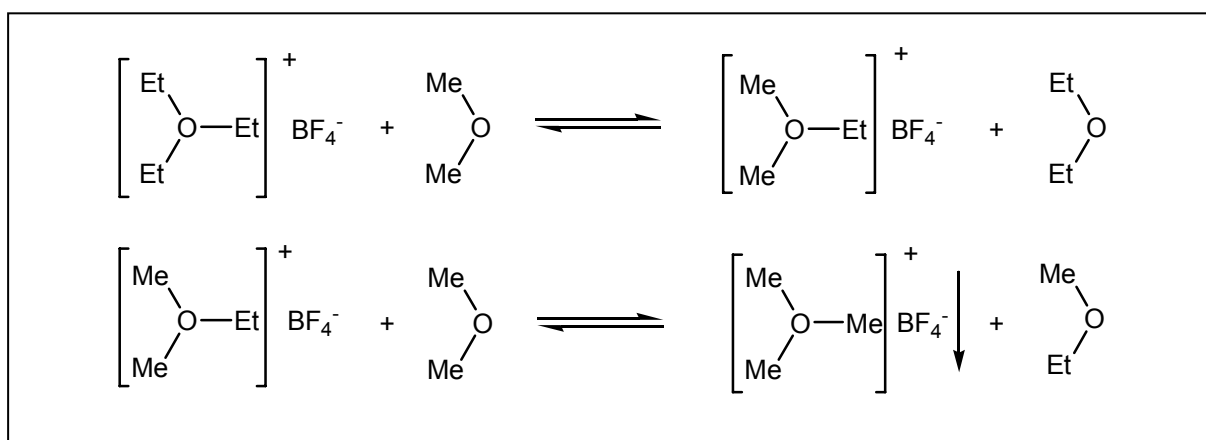


Abb. 4-36: Darstellung von Trimethyloxoniumtetrafluorborat durch Alkyltausch von Triethyloxonium-tetrafluorborat mit Dimethylether^[100].

Zur weiteren Untersuchung des Alkylaustauschs wurden die Polymere **51-5h**, **54-4h** und **57-4h** durch die Reaktionssequenz Hydrolyse – Reduktion - Acetylierung in die partiell methylierten Alditolacetate überführt und diese mittels GC und GC-MS untersucht (Tab. 4-6). Wird der in Abb. 4-30 gezeigte Initiierungsschritt vorausgesetzt, müssten die nicht-reduzierenden Enden nach der genannten Reaktionssequenz als 4-O-ethylierte Bausteine (1,5-Di-O-acetyl-4-O-ethyl-2,3,6-tri-O-methyl-D-sorbit (**59**) und 1,5-Di-O-acetyl-4-O-ethyl-2,3,6-tri-O-deuteromethyl-D-sorbit (**60**) auftreten. Überraschend betrug der Gehalt jedoch nur 0,2 – 0,3 % und wurde mit 0,8 – 1,0 % von 4-O-methylierten (**61** und **62**) und 4-O-deuteromethylierten Anhydroalditolen (**63** und **64**) übertroffen. Diese Beobachtung zeigt, dass die Initiierung der CROP sowohl durch Ethyl- als auch Methylübertragung ausgelöst wurde und somit ein Alkylaustausch zwischen dem Triethyloxonium-Ion und den Methylgruppen des Polymers vorausgegangen sein musste. In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen wurde zu 0,5 – 0,6 % eine Ethylierung an Position 3 und zu

4.5 CROP unter Verwendung von Trialkyloxoniumsalzen

2,0 - 2,3 % an Position 6 gefunden. Vermutlich aufgrund der geringeren Basizität des Sauerstoffatoms an Position 2 konnte dort keine Ethylübertragung beobachtet werden. Somit bestätigen die gaschromatographischen Untersuchungen, dass ein Alkylaustausch zwischen dem Triethyloxonium-Ion und den Methyl- und Deuteromethylgruppen des Polymers auftrat.

Tab. 4-6: Gaschromatographische Bestimmung der Substituentenverteilung von drei Polymeren hergestellt aus equimolaren Mischungen von Me₁₈- α -CD (**1**) / (Me-*d*₃)₁₈- α -CD (**2**) (\rightarrow **51-5h**), Me₂₁- β -CD (**3**) / (Me-*d*₃)₂₁- β -CD (**4**) (\rightarrow **54-4h**) sowie Me₂₄- γ -CD (**5**) / (Me-*d*₃)₂₄- γ -CD (**6**) (\rightarrow **57-4h**) mit jeweils 0,3 eq. Et₃OSbCl₆ / CD.

				Mol%		
R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	51-5h	54-4h	57-4h
Me / Me- <i>d</i> ₃	Me / Me- <i>d</i> ₃	Ac	Me / Me- <i>d</i> ₃	96,2	96,2	96,4
Et	Me / Me- <i>d</i> ₃	Ac	Me / Me- <i>d</i> ₃	-	-	-
Me / Me- <i>d</i> ₃	Et	Ac	Me / Me- <i>d</i> ₃	0,5	0,6	0,5
Me / Me- <i>d</i> ₃	Me / Me- <i>d</i> ₃	Et	Me / Me- <i>d</i> ₃	0,2	0,2	0,3
Me / Me- <i>d</i> ₃	Me / Me- <i>d</i> ₃	Ac	Et	2,3	2,0	2,1
Me / Me- <i>d</i> ₃	Me / Me- <i>d</i> ₃	Me / Me- <i>d</i> ₃	Me / Me- <i>d</i> ₃	0,9	1,0	0,8
Scheinbarer DP:				91	83	91

Werden alle 4-O-alkylierten Sorbit-Derivate **59** – **64** der Menge an nicht-reduzierenden Endgruppen gleichgestellt, ergeben sich scheinbare Polymerisationsgrade von 83 für **54-4h** bzw. 91 für **51-5h** und **57-4h**. Diese Werte lagen erheblich über denen, die nach zusätzlicher Alkylierung der Polymere aus der Polymerisation mit Et₃OSbCl₆ erhalten wurden. Daraus lässt sich schließen, dass die Polymere vornehmlich eine freie 4-OH-Gruppe am nicht-reduzierende Enden besessen haben müssen.

Die weitere Charakterisierung der Endgruppen im Polymer erfolgte über die Molekulargewichte der Makromoleküle, die per MALDI-TOF Massenspektrometrie bestimmt wurden. Abb. 4-37 zeigt zwei MALDI-TOF Massenspektren von glcp-Me₃/glcp-(Me-*d*₃)-Polymeren einschließlich einer vergrößerten Darstellung des Signalmusters für DP 5. Folgende Signalmuster können unterschieden werden:

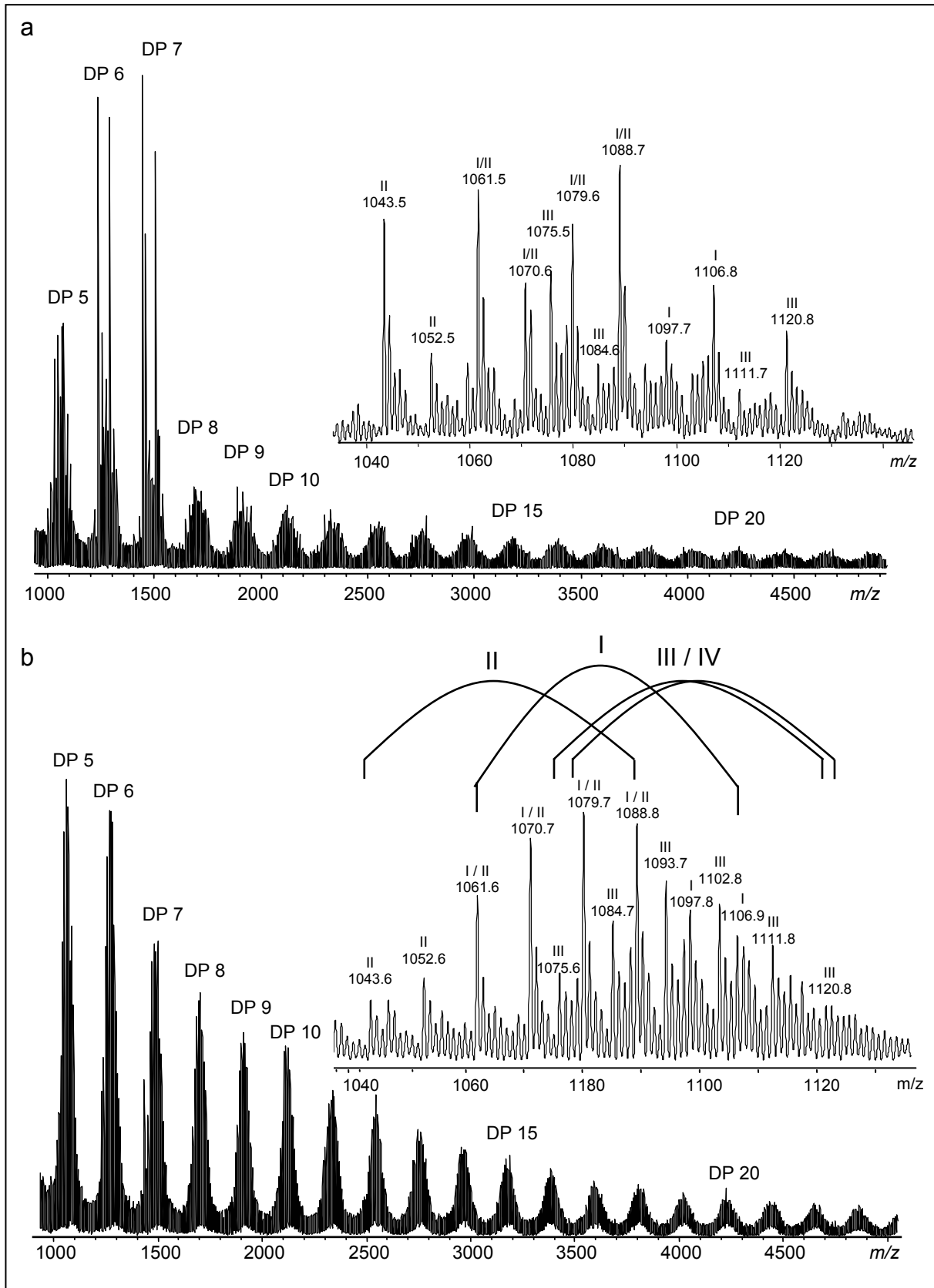


Abb. 4-37: MALDI-TOF-Massenspektren der $glcp\text{-}Me_3/glcp\text{-(}Me\text{-}d_3\text{)}_3$ -Copolymere **a)** **53-3h** und **b)** **53-4h**. Der Bereich mit DP 5 ist vergrößert dargestellt. Die Signale sind folgenden Signalmustern zugeordnet: **I** (m/z 1061,6 – 1106,9): Pentamere mit freiem reduzierenden und nicht-reduzierendem Ende, **II** (m/z 1043,6 – 1088,8): Pentamere nach Eliminierung von Wasser, **III** (m/z 1075,6 – 1120,8): Methylglykoside, **IV** (m/z 1078,6 – 1123,8), nicht einzeln gekennzeichnet: Deuteromethylglykoside. Jedes Muster umfasst 6 Signale mit $\Delta m/z = 9$

- I: Glucane mit unsubstituierten Enden (1-OH und 4-OH-Endgruppe)
- II: Glucane nach Abspaltung von Wasser ($\Delta m/z -18$ gegenüber I)
- III: Glucane mit einer zusätzlichen Methylgruppe an einem der Enden ($\Delta m/z +14$ gegenüber I)
- IV: Glucane mit einer zusätzlichen Methylgruppe an einem der Enden ($\Delta m/z +17$ gegenüber I)

Bei den Verbindungen **I** handelt es sich um die durch Protonenübertragung entstandenen Polysaccharide mit 4-OH- und 1-OH-Endgruppe, deren Anwesenheit bereits vermutet wurde. Die zur Bildung einer 4-OH-Endgruppe notwendigen Protonen könnten aus einer Deprotonierung von Carboxonium-Ionen hervorgegangen sein, die zu den Anhydroverbindungen¹ **II** führt (Abb. 4-38). Da sie auch bei Komponenten mit DP 5 auftraten, können makrocyclische Verbindungen ausgeschlossen werden. Auch Wasser, das als Gast komplexiert sein könnte, ist eine mögliche Protonenquelle. Ebenso ist eine Glykosidspaltung durch SbCl_5 denkbar. Die Bildung von SbCl_5 wurde mittels ^1H -NMR-Spektroskopie nachgewiesen (Kapitel 4.5.1.1). Die Signalmuster **III** und **IV** entsprechen oligomeren Methyl- bzw. Deuteromethylglykosiden. Die „zusätzliche“ Methyl- oder Deuteromethylgruppe wurde anhand des Fragmentierungsmusters des entsprechenden hepta-O-methylierten Dimers ($[\text{M}+\text{Na}]^+ m/z 463$) per ESI-MS/CID dem reduzierenden Ende zugeordnet (Abb. 4-39a). Als Vergleichssubstanzen wurden 2,3,6-Hexa-O-methyl-maltose (**65a/β**) als reduzierendes, und Methyl-2,3,6-hexa-O-methyl-maltosid (**66a/β**) als nicht-reduzierendes Disaccharid untersucht. Sie wurden durch partielle Hydrolyse bzw. Methanolyse aus $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) hergestellt.

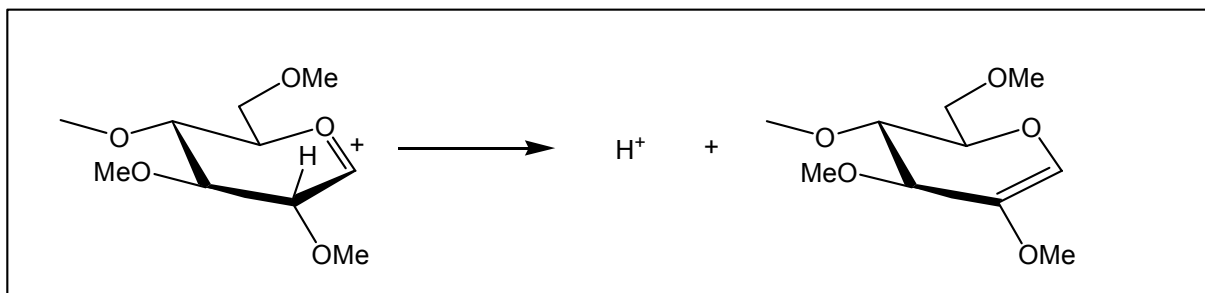


Abb. 4-38: Deprotonierung eines Carboxonium-Ions

¹ : Bei den Anhydrozuckern handelt es sich streng genommen um substituierte Dihydropyrane. Um ihre Herkunft deutlich zumachen, werden sie hier jedoch als Zuckerderivate aufgefasst.

Liegt das reduzierende Ende wie in **65α/β** unsubstituiert vor, können ausgeprägte, zu A-Fragmenten führende Ringspaltungen sowie Methanol-Abspaltungen im Tochterionenspektrum beobachtet werden (Abb. 4-39b), während bei den Methylglykosiden **66α/β** die Fragmentierung auf eine Spaltung der glykosidischen Bindungen, die zu Y-Fragmenten führt, beschränkt ist (Abb. 4-39c)^[108]. Das gleiche Fragmentierungsverhalten wurde auch von den entsprechenden Disacchariden im Polymer beobachtet, so dass es sich um Methylglykoside handeln musste.

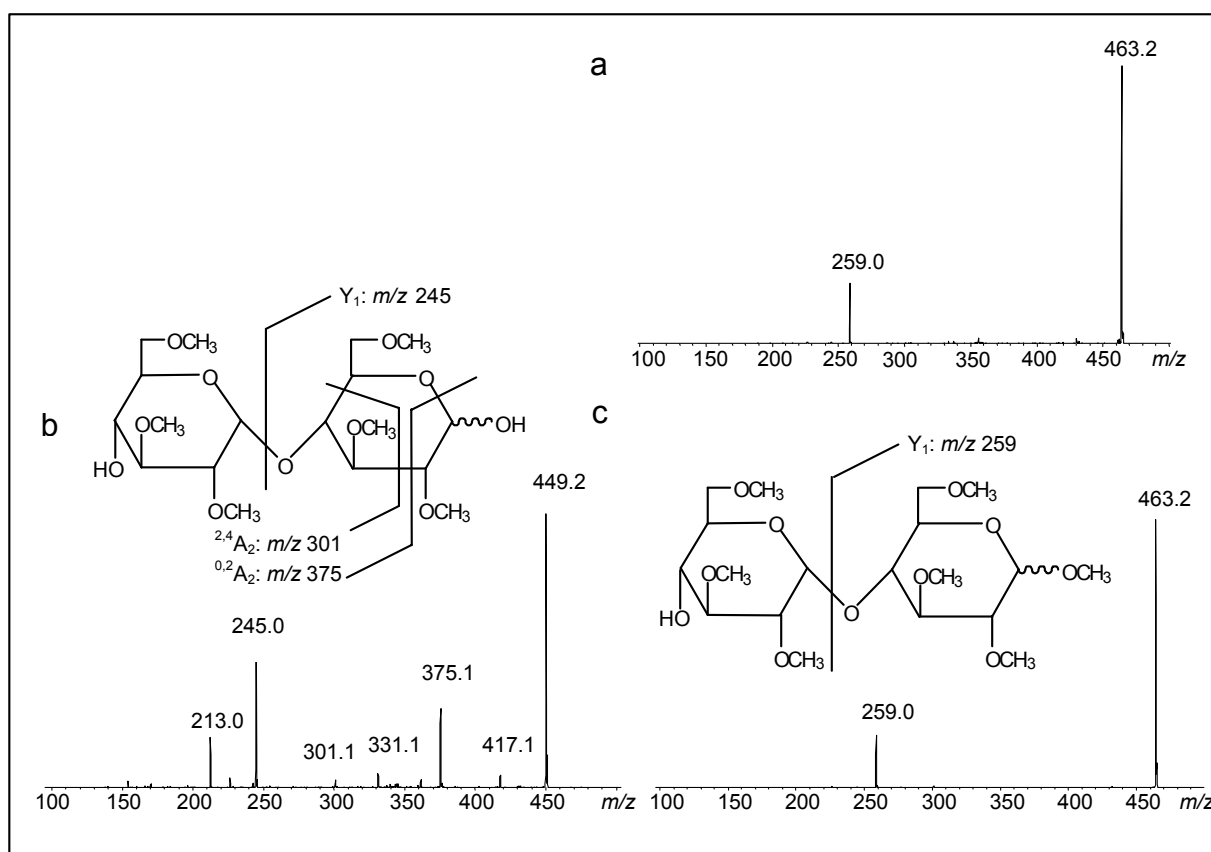


Abb. 4-39: **a)** ESI-CID Massenspektren des hepta-O-methylierten Maltosederivates, m/z 463 $[M+Na]^+$ in Polymer **54(4h)**. **b)** und **c)** zeigen die Spektren von 2,3,6-O-methylierter Maltose (**65α/β**), m/z 449 $[M+Na]^+$, und des Methylglykosids (**66α/β**), m/z 463 $[M+Na]^+$. Zusätzlich sind die zu erwartenden Fragmentierungen dargestellt.

Die Bildung von Methyl- und Deuteromethylglykosiden setzt den oben diskutierten Alkylaustausch zwischen einem Polymer und dem Oxonium-Salz voraus. Anschließend könnte eine Übertragung der Methyl- und Deuteromethylgruppen auf das Carboxoniumion durch Wechselwirkungen mit einem Methylether und anschließender Methylübertragung auf einen Ether gemäß Abb. 4-40 erfolgen. Auch die Reaktion eines Carboxonium-Ions mit Methanol ist möglich. Methanol könnte aus der Hydrolyse von Trialkyloxoniumsalzen nach Alkyltausch entstanden sein wenn

4.5 CROP unter Verwendung von Trialkyloxoniumsalzen

Wasser in geringen Mengen vorhanden war. Bei Anwesenheit von Wasser ist auch die Bildung eines freien reduzierenden Endes denkbar, das anschließend unter den Polymerisationsbedingungen methyliert wird.

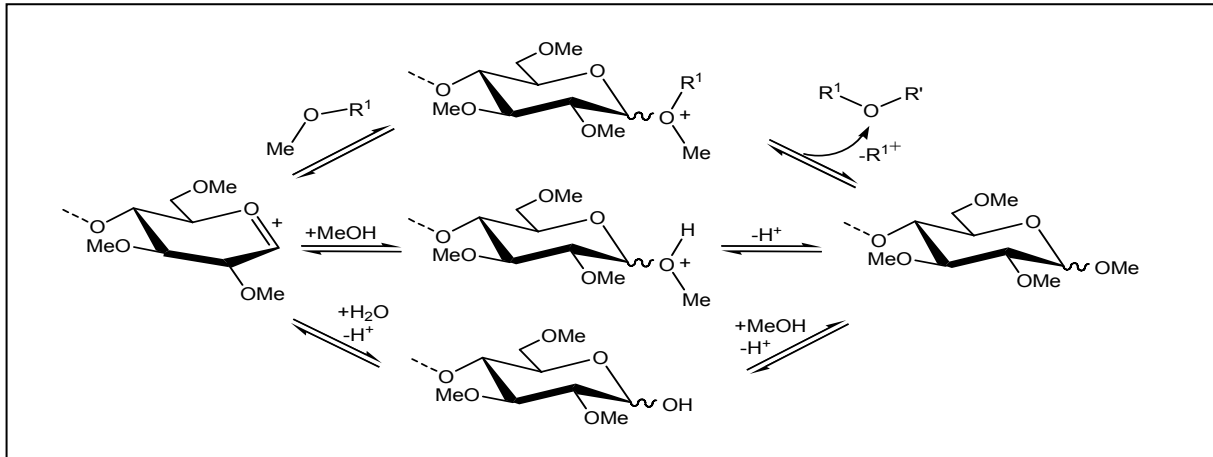


Abb. 4-40: Mögliche Bildungswege eines Methylglykosids aus einem Carboxoniumion ($\text{R} = \text{Me}$ oder Et)

4.5.2 Zusammenfassung

Wie gezeigt werden konnte, lassen sich per-O-methylierte und per-O-deuteromethylierte Cyclodextrine in Gegenwart von 0,1 – 0,3 eq. $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ bei Raumtemperatur polymerisieren. Die Polymerisation begann nach einer Inkubationsphase von 1 – 2 h und war nach spätestens 5 h vollständig. Wie auch bei der Polymerisation mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ konnte eine Kettentransferreaktion beobachtet werden, die zum Verlust der blockartigen Struktur und zu einem Anstieg des Gehaltes an β -glykosidischen Bindungen führte. Bei einem Polymergehalt von 89 – 100 % betrugen die höchsten ermittelten Blocklängen 6 – 8 bei einem Gehalt an β -glykosidischen Bindungen von 14 – 16 %.

Die ermittelten Polymerisationsgrade lagen zwischen 11 und 23 und somit niedriger als die, die bei der Polymerisation mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ erreicht wurden (bis zu DP 36).

Als Nebenreaktionen, die zum Abbruch des Kettenwachstums führten, konnten durch massenspektrometrische Untersuchungen die Bildung von Methyl- und Deuteromethylglykosiden sowie eine Deprotonierung unter Bildung von 1,2-Anhydroverbindungen identifiziert werden. Das Auftreten von Methyl- und Deuteromethylglykosiden in etwa gleichem Ausmaß zeigt, dass die Methylgruppen aus einem Alkylaustausch der Methoxygruppen im Polysaccharid und des Triethyloxoniumions stammen müssen. In Übereinstimmung mit dieser Beobachtung wurden Ethylgruppen an den Positionen 3 und 6 im Polymer identifiziert.

Es konnte gezeigt werden, dass die Polymerisation bzw. ein Kettenabbau vorwiegend zu Polymeren mit einer 4-OH-Endgruppe führte und somit durch Protonierung ausgelöst worden sein musste. Die dafür notwendigen Protonen könnten aus der zu den 1,2-Anhydroverbindungen führenden Eliminierung oder durch Wasser, eventuell als Gast in den Cyclodextrinderivaten komplexiert, geliefert worden sein. Als dritte Möglichkeit ist die Initiierung durch SbCl_5 zu nennen. Die Zersetzung von $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ unter Bildung von Diethylether, Antimonpentachlorid (SbCl_5) und Chlorethan konnte per ^1H -NMR-Spektroskopie beobachtet werden. Die zunächst erwarteten 4-O-ethylierten Verbindungen aus einer Initiierung durch Ethylierung konnten im Rahmen der Monomernanalytik in nur sehr geringer Menge beobachtet werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die beobachteten Nebenreaktionen in geringem Ausmaß zu einer Veränderung des Substituentenmusters und zum Kettenabbau bzw. zum Abbruch des Kettenwachstums führen. $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ ist somit als Initiator nur bedingt geeignet.

4.6 CROP unter Verwendung von MeOTf

Mit dem Ziel, die Nebenreaktionen zu reduzieren und die Reaktionsgeschwindigkeit herabzusetzen, wurde das gegenüber den Trialkyloxonium-Salzen schwächere Alkylierungsmittel Methyltrifluormethansulfonat (Methyltriflat, MeOTf) eingesetzt. Es kann durch die Alkylierung eines Lactons^[109], eines cyclischen Ethers^[110] oder Acetals über das Oxonium-Ion und anschließender Ringöffnung ebenfalls eine kationische Polymerisation auslösen (Abb. 4-41). Dieser Initiator wurde bereits von Suzuki *et al.* auf per-O-methylierte Cyclodextrine angewendet^[70].

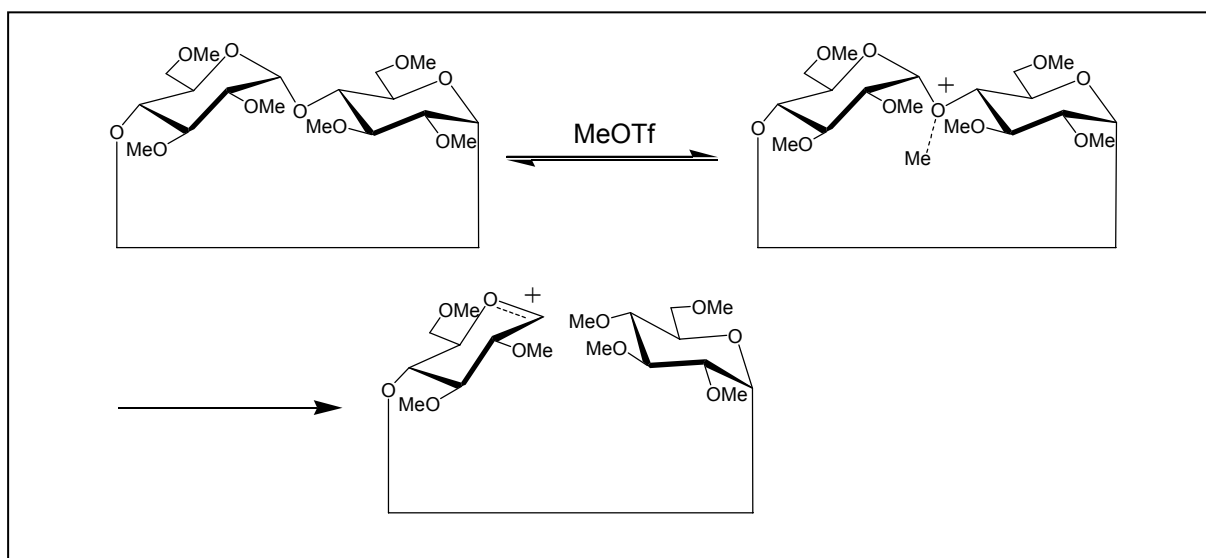


Abb. 4-41: Initiierung der CROP durch Methylübertragung aus MeOTf auf die glykosidische Bindung und deren anschließende Spaltung unter Bildung eines Carboxonium-Ions.

Eine Copolymerisation von Me₂₁- β -CD (**3**) und (Me-*d*₃)₂₁- β -CD (**4**) (1:1) mit 0,1 eq. MeOTf / CD bei Raumtemperatur führte nach einer Reaktionszeit von 90 h und einem Umsatz von weniger als 10 % zu einem Oligomergemisch mit einem mittleren Polymerisationsgrad von 11 und Blocklängen von 5,5 und 6,2 (**67-90h**). Dieses Produkt wurde nicht weiter untersucht.

Eine Steigerung der Initiatormenge auf 0,2 – 0,3 eq. MeOTf / CD (Ansätze **68** und **69**) ergab die in in Abb. 4-42 dargestellten Ergebnisse. Der Gehalt an Produkt wird weiterhin mit Poly [%] angegeben, obwohl es sich bei den Produkten wegen der niedrigen Polymerisationsgrade eher um Oligomergemische handelte.

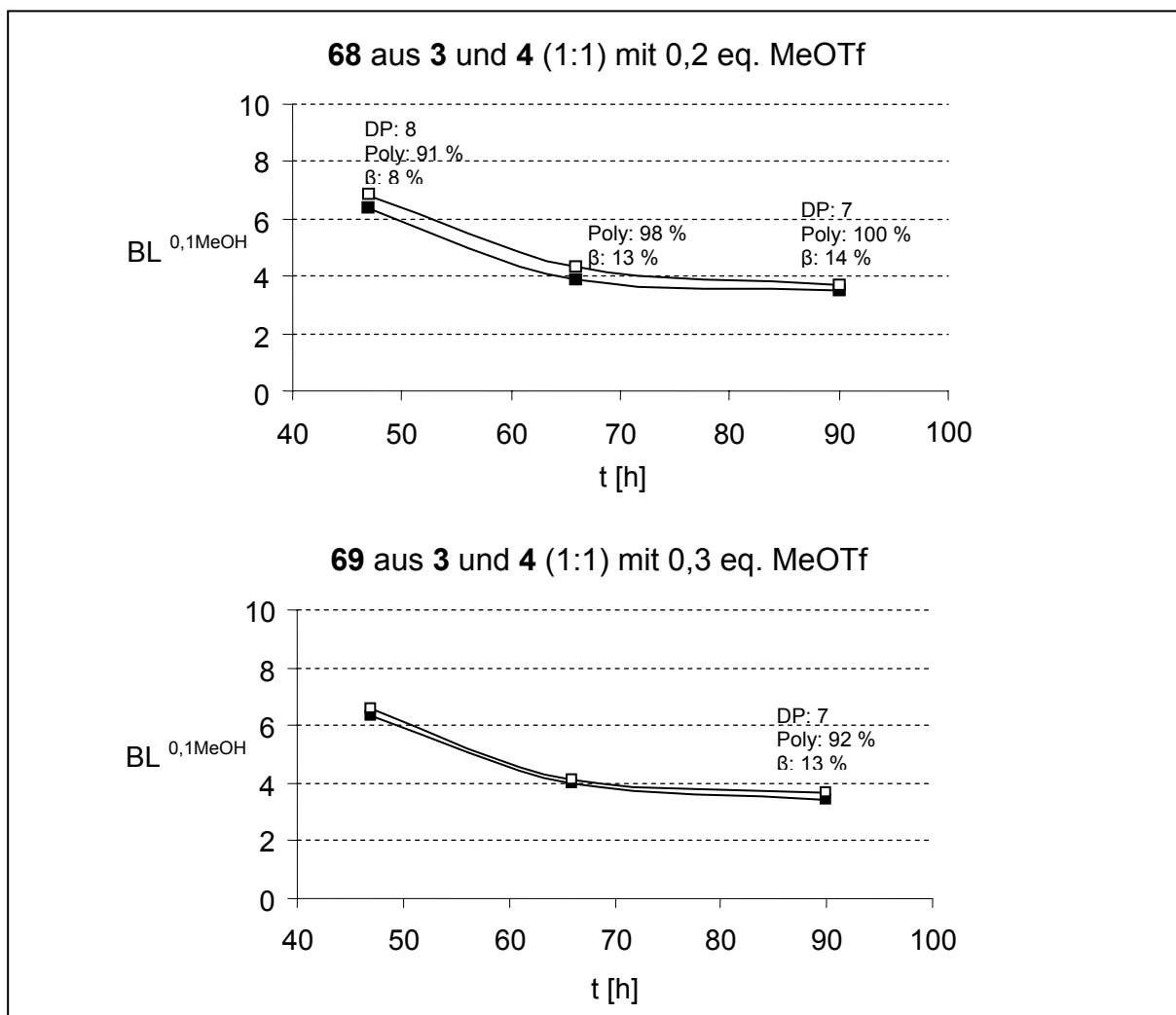


Abb. 4-42: CROP von Me₂₁-β-CD (**3**) und (Me-d₃)₂₁-β-CD (**4**): Veränderung der durchschnittlichen Blocklängen (BL(glcp-Me₃), —■— / BL(glcp-(Me-d₃)₃), —□—), des Polymergehaltes (Poly [%]), des durchschnittlichen Polymerisationsgrades (DP [AGU]) und des Anteils an β-glykosidischen Bindungen im Polymer (β [%])

Heterogene Dimere im zur Blocklängenbestimmung hergestellten Partialmethanolysat wurden bei den Ansätzen **68** und **69** erst nach einer Polymerisationsdauer von 47 h beobachtet, obwohl per ¹H-NMR-Spektroskopie bereits nach 23 h eine Ringöffnung zu verzeichnen war. Bei Einsatz von 0,2 eq. MeOTf / CD lagen bei Produkt **68-23h** 11 % aller AGUs als lineare Oligosaccharide, vorwiegend Heptasaccharide, vor. Sie zeigten im ¹H-NMR-Spektrum für das α-H1^{VII} der nicht-reduzierenden terminalen Einheit ein Dublett bei δ 5,51 und ein unstrukturiertes Signal für die internen Einheiten im Bereich δ 5,43 – 5,49, deren Verhältnis 1:5 betrug. Die Signale der anomeren Protonen am reduzierenden Ende befanden sich bei δ 5,25 (α-H1^I, 0,8 H) und δ 4,55 (β-H1^I, 0,2 H). Ihre Zuordnung zu einem unsubstituierten reduzierenden Ende erfolgte anhand von Literaturdaten^[88].

Obwohl eine Transglykosylierung zur Abnahme der mittleren Blocklängen führte, konnte mit MeOTf nach erfolgter Ringöffnung kaum ein Kettenwachstum beobachtet werden. Selbst bei vollständigem Umsatz der Cyclodextrine wurden bei Produkt **68-90h** mit 0,2 eq. MeOTf / CD nur DP-Werte von 7 erreicht, was lediglich einer Ringöffnung entspricht. Aufgrund der geringeren Menge an eingesetztem Initiator (max. 0,3 eq. MeOTf / CD) kann jedoch nicht ausschließlich MeOTf eine Ringöffnung, wie in Abb. 4-41 gezeigt, oder einen Kettenabbau ausgelöst haben. Weiterführende mechanistische Untersuchungen sollten Klarheit über die initiiierende Spezies liefern.

4.6.1 Mechanistische Untersuchungen

4.6.1.1 MALDI-TOF-Massenspektrometrie

Da die MALDI-TOF-Massenspektrometrie bereits erfolgreich zur Charakterisierung der Produkte aus der Polymerisation mit $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ eingesetzt worden war, wurden auch in diesem Fall die Oligomergemische massenspektrometrisch untersucht, um Erkenntnisse über die Struktur der Polymerenden zu erhalten. Abb. 4-43 zeigt die MALDI-TOF-Massenspektren der Produkte **69-47h** und **69-90h**. Wird, wie im Fall von MeOTf zunächst angenommen wurde, die Polymerisation durch Methylübertragung auf ein glykosidisches Sauerstoffatom ausgelöst, sollten Produkte entstehen, die eine 4-O-methylierte Endgruppe tragen (Abb. 4-41). Die Massenspektren zeigten jedoch ausschließlich Signale von Oligo- und Polysacchariden mit 1-OH und 4-OH-Endgruppen, so dass, wie auch bei $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$, eine Ringöffnung anstatt durch Methylübertragung durch Protonierung initiiert wurde. Die Deprotonierung eines Carboxonium-Ions als Protonenquelle, wie sie für die Polymerisation mit $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ postuliert wurde, konnte anhand der Massenspektren ausgeschlossen werden, da die resultierenden Anhydroverbindungen nicht auftraten. Die Menge an zur Verfügung stehenden Protonen muss etwa 1 eq. H^+ / CD betragen haben, da sonst ein Polymerisationsgrad von 7 bei vollständigem Verbrauch der Ausgangsprodukte

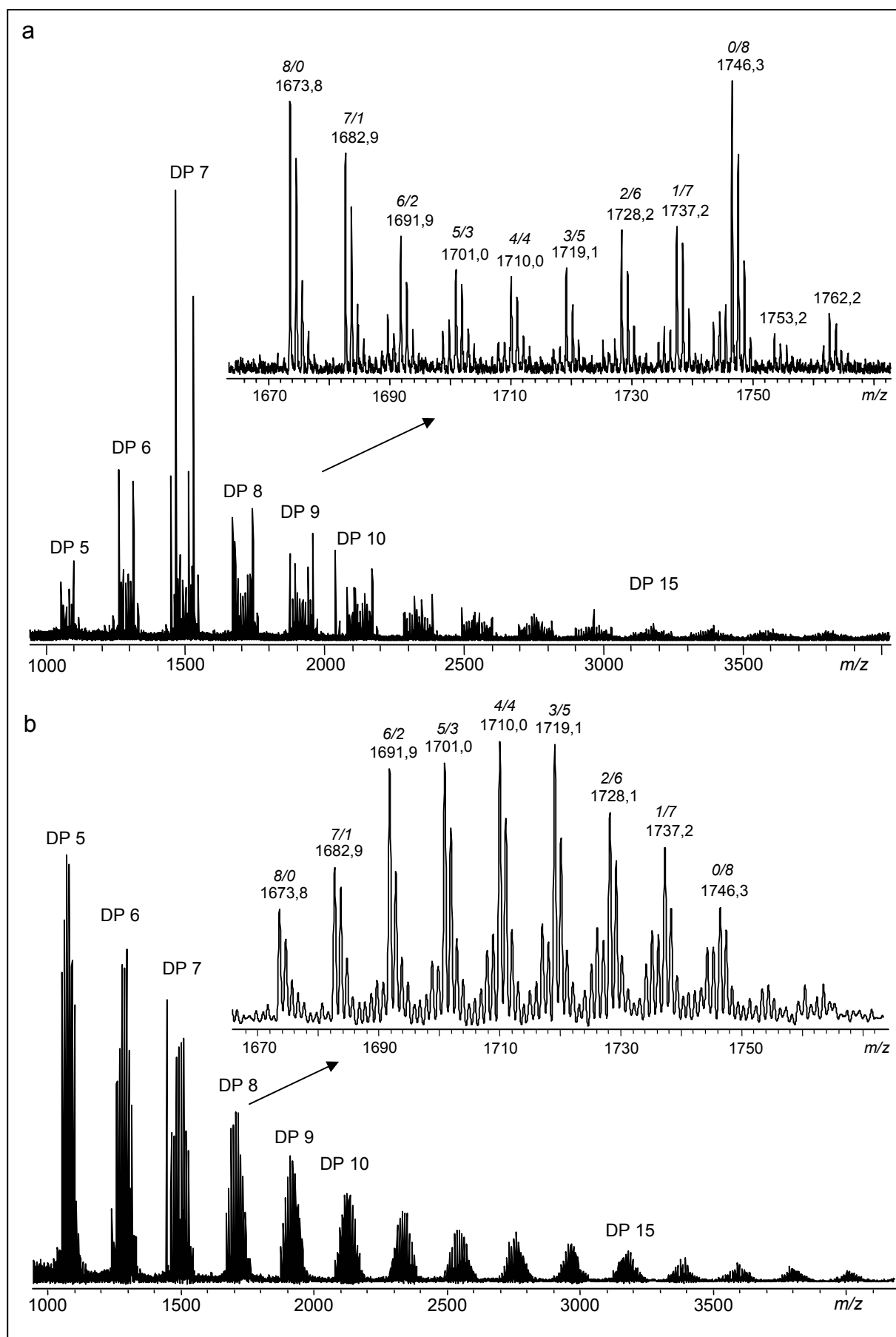


Abb. 4-43: MALDI-TOF-Massenspektren der Produkte **a)** 69-47h und **b)** 69-90h aus Me₂₁-β-CD (3) und (Me-*d*₃)₂₁-β-CD (4) (1:1) mit 0,3 eq. MeOTf. Das Signalmuster der Oligomere mit DP 8 ist vergrößert dargestellt. Über den *m/z* Werten ist die Anzahl an glcp-Me₃- und glcp-(Me-*d*₃)₃-Einheiten kursiv angegeben

(CD = 0 %) nicht möglich gewesen wäre. Als Protonenquelle scheinen Spuren von Wasser, eventuell als Gastmolekül in den Ausgangsverbindungen, als am wahrscheinlichsten.

Die niedrigen DP-Werte in Verbindung mit den geringen Blocklängen, die ermittelt wurden, lassen einen ausgeprägten Kettentransfer vermuten, ohne dass eine merkliche Polymerisation einsetzte. Diese Vermutung konnte durch die Signalmuster in den MALDI-TOF-Massenspektren bestätigt werden. Im Massenspektrum des Produktes **69-47h** ist eine bimodale Verteilung der Signale innerhalb der Signalmuster erkennen, was auf eine geringe Anzahl an Übergangssequenzen hindeutet. Die einsetzende Kettentransferreaktion führte mit zunehmender Reaktionszeit zu einer Veränderung der Signalmuster hin zu monomodalen Verteilungen wie sie bei Produkt **69-90h** vorliegen.

4.6.1.2 ^1H -NMR-Spektroskopie

Wie bereits diskutiert, lässt das Auftreten von Kettenenden mit einer 4-OH-Endgruppe den Schluss zu, dass Protonen die Ringöffnung ausgelöst haben. Ihre Menge muss etwa 1 eq./CD betragen haben, da der ermittelte Polymerisationsgrad bei vollständigem Umsatz der CDs nur etwa 7 betrug. Die Bildung von Protonen unter Beteiligung des Initiators sollte mittels NMR-Spektroskopie nachzuvollziehen sein. Daher wurde ein NMR-Experiment (Ansatz **70**) mit $(\text{Me-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**4**) und 0,75 eq. MeOTf / CD in CD_2Cl_2 durchgeführt. Zunächst wird auf den Reaktionsverlauf allgemein eingegangen, bevor die Veränderung des MeOTf-Signals diskutiert wird. Abb. 4-44 zeigt vier Spektren nach 0,5 h (keine Reaktion), 1,5 h, 3 h und etwa 13 h.

Die erste, wenn auch sehr geringe, Bildung von linearen Produkten konnte nach 1,5 h beobachtet werden. Der Polymergehalt betrug nach einer Reaktionszeit von 4,5 h 6 % und war bei der darauf folgenden Messung nach 13 h mit 98 % fast vollständig. Der Gehalt an β -glykosidischen Bindungen betrug zu diesem Zeitpunkt 13 %. Der Abbruch erfolgte nach 23 h Reaktionszeit. Das Signal für MeOTf entsprach noch 80 % der ursprünglichen Menge.

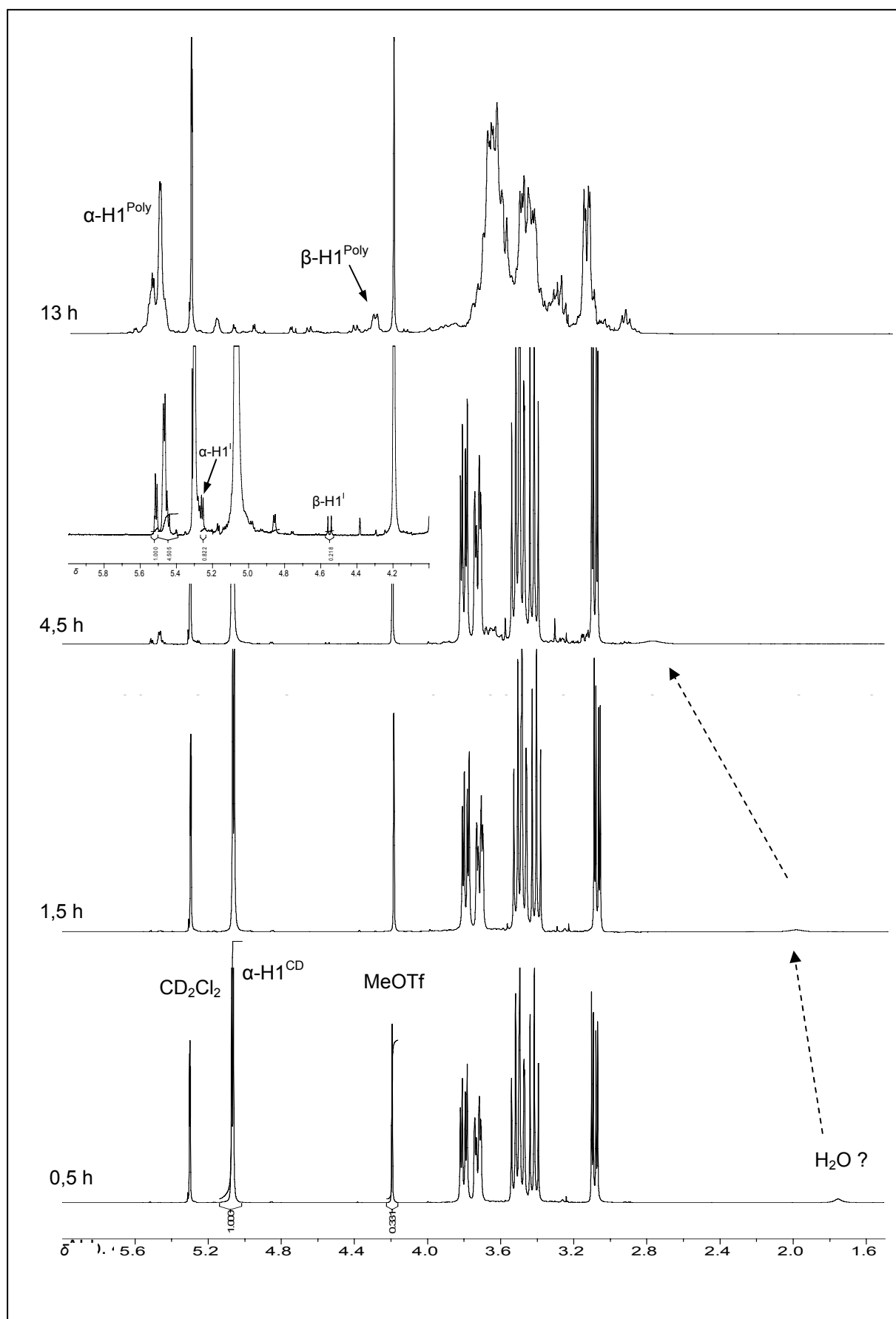


Abb. 4-44: Ausschnitte von ^1H -NMR-Spektren der Produkte **70-0,5h**, **70-1,5h**, **70-4,5h** und **70-13h**, aufgenommen während des ^1H -NMR-Experiments mit $(\text{Me-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**4**) und 0,75 eq. MeOTf / CD in CD_2Cl_2 bei Raumtemperatur.

Im Anfangsstadium der Reaktion wurden hauptsächlich Maltoheptaose-derivate gebildet, die im Bereich δ 5,46 – 5,51 die bereits beschriebenen zwei Signale im Verhältnis von annähernd 5:1 aufwiesen. Den Protonen α -H1¹ und β -H1¹ am reduzierenden Ende wurden zwei Dubletts bei δ 4,55 (d, $^3J_{1,2} = 7,6$ Hz, 0,2 H, β -H1¹) und 5,25 (d, $^3J_{1,2} = 3,6$ Hz, α -H1¹, überlagert mit CD₂Cl₂-Restprotonen-Signal) zugeordnet (zum Vergleich: δ (CDCl₃): 4,63 (dd, $^3J_{1,2} = 7,3$ Hz, $^3J_{1,OH} = 5,9$ Hz, β -H1¹) und 5,36 (d, $^3J_{1,2} = 2,9$ Hz, α -H1¹) für das reduzierende Oligosaccharid^[88] und 4,17 (d, $^3J_{1,2} = 7,9$ Hz, β -H1¹) für das oligomere β -Methylglykosid und 4,77 (d, $^3J_{1,2} = 3,5$ Hz, α -H1¹) für permethylierte α -Maltose). Die Übereinstimmung der chemischen Verschiebungen dieser Signale mit denen nach Aufarbeitung zeigt, dass bereits in der Reaktionslösung reduzierende Oligomere vorlagen. Im weiteren Verlauf bedingt die einsetzende Kettentransferreaktion die Bildung von β -glykosidischen Bindungen und somit die Veränderung der Signalstrukturen und -verhältnisse.

Das in Abb. 4-44 bei δ 4,19 auftretende Signal kann MeOTf zugeordnet werden. Dieses Signal stellt durch eine Fernkopplung mit den Fluor-Atomen ein Quartett dar, dass aufgrund der geringen Kopplungskonstante jedoch nicht vollständig aufgelöst ist. Es nahm zwischen der ersten und der letzten Spektrenaufnahme nach 30 min bzw. 23 h um 20 % ab. Weiterhin ist im ersten Spektrum bei δ 1,75 ein breites Singulett zu erkennen, das während der Reaktion stärker ins tiefere Feld verschoben wurde und durch Wasser hervorgerufen worden sein könnte. Die durch Extrapolation auf $t = 0$ min erhaltene chemische Verschiebung betrug δ 1,70 (Lit. H₂O: δ (CD₂Cl₂) 1,5^[101]). Ein möglicher Grund für die Tieffeldverschiebung dieses Signals können Wechselwirkungen mit den entstehenden Carboxonium-Ionen, die Bildung von Oxonium-Ionen oder eine Komplexierung sein. Das aus dem ¹H-NMR-Spektrum berechnete Verhältnis $n(4)/n(H_2O)$ blieb bis zur vorletzten Messung nach 4,5 h konstant bei 4,7. Nach 13 h war das Signal nicht mehr sichtbar. Entweder führte eine weiter zunehmende Tieffeldverschiebung zur Überlagerung des Signals mit dem der Ringprotonen des Polymers, oder das Wasser wurde umgesetzt. Eine Reaktion mit Methyltriflat erschien unwahrscheinlich, da das während der Hydrolyse freigesetzte Methanol zu Methylglykosiden geführt hätte, die massenspektrometrisch nicht beobachtet werden konnten. Entgegen den Erwartungen reagiert Methyltriflat unter neutralen Bedingungen offenbar nicht mit Wasser, obwohl es in Gegenwart eines Protonenfängers in der Lage ist, Hydroxylgruppen zu methylieren^[111].

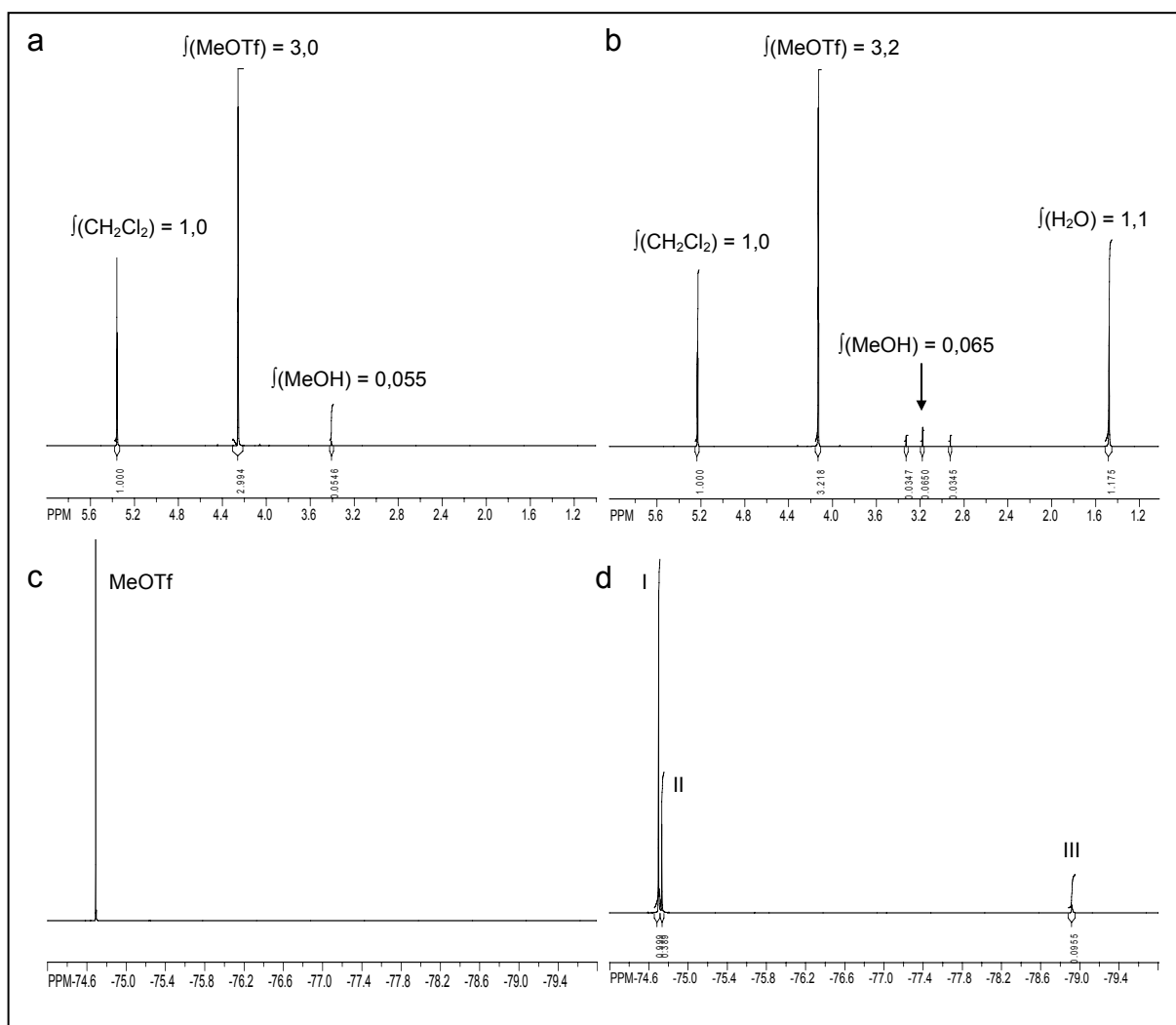


Abb. 4-45: ^1H -NMR-Spektren von **a**) MeOTf, **b**) MeOTf + H_2O (2:1) nach 24 h; ^{19}F -NMR Spektren von **c**) MeOTf + H_2O (2:1) nach 24 h und **d**) $(\text{Me-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**4**) mit 0,75 eq. MeOTf (\rightarrow **70-23h**). Alle Spektren von Lösungen in CD_2Cl_2 . Die Integrale in **a**) und **b**) sind auf das Restprotonen-Signal von CD_2Cl_2 bezogen.

Um die Hydrolyse von Methyltriflat als Protonenquelle sicher ausschließen zu können, wurden ^1H - und ^{19}F -NMR-Spektren einer Lösung des Initiators in CD_2Cl_2 allein (Abb. 4-45a) sowie nach Zusatz von etwa 50 Mol% Wasser und einer Wartezeit von 24 h (Abb. 4-45b) aufgenommen. Nach 24 h konnte im ^1H -NMR Spektrum keine Hydrolyse von MeOTf beobachtet werden. Die Menge an Methanol, berechnet aus dem Singulett bei δ 3,4 (δ 3,3 nach Wasser-Zugabe, Lit.: $\delta(\text{CDCl}_3)$ 3,49^[112]), betrug in der Ausgangssubstanz 1,9 Mol% und blieb konstant. Das bei δ 1,52 erscheinende Singulett konnte Wasser zugeordnet werden, während die Herkunft zweier Singulettts bei δ 3,00 und 3,41 mit einer Intensität von jeweils 1,1 % bezogen auf das MeOTf-Signal nicht aufgeklärt werden konnten. Auch in den ^{19}F -NMR-Spektren ließ sich direkt nach Zugabe von Wasser als auch 24 h später

(Abb. 4-45c) nur das Signal von MeOTf bei δ 74,74 erkennen. Eine ausgeprägte Hydrolyse von MeOTf unter Freisetzung von Protonen während der CROP ist somit nicht wahrscheinlich. Wird Wasser als Protonenquelle angenommen, so dürfte es also nicht mit MeOTf, sondern nur direkt mit den Carboxonium-Ionen reagiert und dadurch das Kettenwachstum abgebrochen haben. Diese Reaktion generiert ein Proton und würde zur Bildung der beobachteten Oligosaccharide mit einem reduzierenden Ende führen. Da bereits bei der CROP mit $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ Hinweise auf die Anwesenheit von Wasser erhalten wurden, liegt nahe, dass auch hier Wasser als Gast in den Ausgangsverbindungen komplexiert war und während des Trocknens bei 70 °C im Vakuum nicht ausreichend entfernt werden konnte.

Als nächstes soll das ^{19}F -NMR-Spektrum von **70-23h** diskutiert werden (Abb. 4-45d). Das Spektrum zeigt zwei Signale bei δ -74,70 (I) und -74,73 (II) im Verhältnis 2,6:1 sowie ein drittes, erheblich schwächeres bei δ -78,92 (III). Die Zuordnung eines der Signale I und II zu MeOTf ist wegen der ähnlichen chemischen Verschiebungen nur mit Vorbehalt möglich. Wird Signal I MeOTf zugeordnet und II dem Hauptprodukt, so ergibt sich ein Umsatzgrad von 28 %, der dem aus der Abnahme des MeOTf-Signals im ^1H -NMR Spektrum berechneten Wert von 20 % gegenübersteht. Ein mögliches Produkt ist das Triflat-Anion. Pavia und Ung-Chun geben für die undissoziierte Säure HOTf eine chemische Verschiebung von δ -75,3 bzw. für $\text{H}_3\text{O}^+\text{OTf}^-$ einen Wert von δ -78,8 in CD_2Cl_2 an^[113]. Diese Werte stimmen mit geringen Abweichungen mit den gemessenen überein. Eine weitere Möglichkeit ist die Bildung eines Glycosyltriflates oder Ionenpaares mit den nach Ringöffnung vorliegenden Carboxonium-Ionen. Darauf soll im nächsten Abschnitt eingegangen werden.

4.6.1.3 Glykosyltriflate als Intermediate

Einen hemmenden Einfluss auf die Polymerisationsneigung könnte eine Desaktivierung des Carboxonium-Ions durch das nicht-komplexe Triflat-Anion besitzen. Bei der CROP von cyclischen Ethern wie THF oder THP in Gegenwart von Ethyltriflat konnte gezeigt werden, dass das als propagierende Spezies agierende Makro-Ion durch Ionenpaarbildung oder Rekombination mit dem Triflat-Anion stabilisiert werden kann^[110,114,115]. Das Gleichgewicht bei der Polymerisation von THF

wurde mittels ^1H -NMR-Spektroskopie untersucht und zeigte eine große Abhängigkeit vom verwendeten Lösungsmittel. Während mit CCl_4 nur etwa 8 % als Trifluormethansulfonat vorlagen, nahm der Gehalt bei Verwendung von CH_2Cl_2 auf 75 % zu. Ob eine Esterbildung auch ausgehend von Acetalen möglich ist (Abb. 4-46), ist in der Vergangenheit Gegenstand zahlreicher Arbeiten gewesen. Einige dieser Untersuchungen sollen im folgenden kurz dargestellt werden.

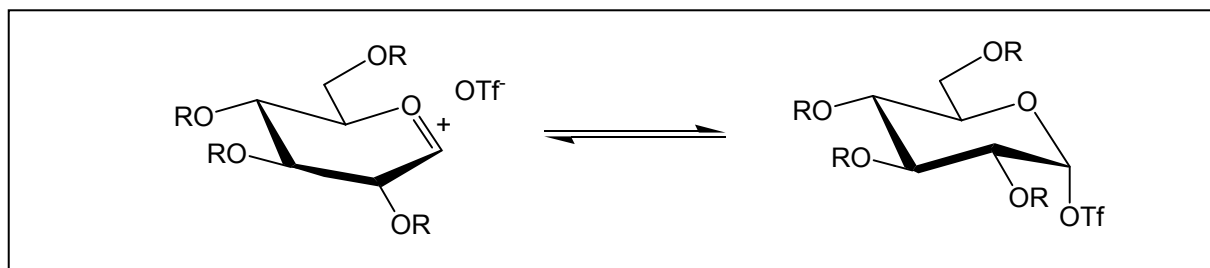


Abb. 4-46 Gleichgewicht zwischen einem Carboxonium-Ion und seinem Triflatester.

In der Kohlenhydratchemie finden neben MeOTf auch Trifluormethansulfonsäure und deren Anhydrid Anwendung in Glykosylierungsreaktionen. Kronzer und Schuerch untersuchten die Methanolyse von 2,3,4-Tri-O-benzyl- α -D-glucosylbromiden und -chloriden mit unterschiedlichen Substituenten an Position 6 in Gegenwart von geringen Mengen Methanol (1,3 eq / Glucosylhalogenid) und Silber-Salzen Ag^+Y^- mit $\text{Y} = \text{PF}_6, \text{BF}_4$ oder OTf bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ^[116]. Mit den beiden erstgenannten Silbersalzen konnten β -Methylglucoside in hohen Ausbeuten erhalten werden, während mit AgOTf in Diethylether vermehrt α -Methylglucoside gebildet wurden. Bei der Reaktion von 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -glucosylchlorid mit AgOTf und Methanol nahm das α/β -Verhältnis mit der Zeitspanne zwischen der AgOTf- und der Alkohol-Zugabe von $\alpha/\beta = 1:9$ (Alkohol-Zugabe nach 1 min) auf fast 1:2 (Alkohol-Zugabe nach 30 min) zu. Anhand dieser Beobachtungen wurde im Fall von AgOTf eine vorausgehende Reaktion zum Glucosetrifluormethansulfonat (Glucosetriflat) angenommen. Wurde das reaktivere α -Glucosylbromid eingesetzt, konnte schon nach kurzer Inkubationszeit mit AgOTf ein 1:1 Gemisch der beiden Anomere erhalten werden.

Ausgehend von Glucosederivaten mit freier anomerer Hydroxylgruppe lassen sich α -Glucosylbromide mit Tf_2O , $\text{R}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ und *syn*-Collidin bei $-70\text{ }^\circ\text{C}$ herstellen^[117]. Da diese Reaktion in Abwesenheit von Tf_2O nicht abläuft, muss ein reaktives Zwischenprodukt, wahrscheinlich das α -Glucosetriflat, entstanden sein, das sich mit

Br⁻-Ionen erst zum β -Glucosylbromid und dann zum thermodynamisch stabileren α -Anomer umsetzt. Nach Zusatz eines Alkohols lassen sich auf diesem Wege in einer Eintopf-Reaktion α/β -Alkylglucoside herstellen. Die direkte Substitution des Triflatrestes durch den Alkohol scheint wegen der geringeren Nucleophilie des Alkohols nicht möglich. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der oben erwähnten Abwesenheit von Methylglykosiden während der CROP. MeOTf ist nicht in der Lage, in Abwesenheit eines Protonenfängers die nach Ringöffnung der Cyclodextrine vorliegenden terminalen OH-Gruppen zu methylieren.

Spektroskopische Daten für Trifluormethansulfonsäurederivate und 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucosetriflat sowie für 5-O-Benzyl-2,3-anhydro- α/β -D-arabinose-triflat aus der Literatur sind in Tab. 4-7 zusammengefasst^[118,119]. Da verschiedene Verbindungen als Referenz gewählt worden sind, ist ein direkter Vergleich dieser Werte jedoch nur unter Vorbehalt möglich. Zur besseren Übersicht sind zusätzlich die gemessenen Werte von MeOTf in Dichlormethan und die des NMR-Experiments (Ansatz **70**) angegeben.

Tab.: 4-7 ¹⁹F-NMR Daten von Tf₂O, TfO⁻ und MeOTf sowie ¹⁹F- und ¹H-NMR-Daten (H1) der vermuteten α -Glykosyltriflate (α -Triflat) in CD₂Cl₂

Ausgangsprodukte	Lit.	δ			
		HOTf / H ₃ O ⁺ OTf	TfO ⁻	MeOTf	α -Triflat
2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α/β -D-glucopyranose-trichloracetimidat + 1,4 eq. [emim][OTf] + 0,45 eq. BF ₃ ·Et ₂ O	[117]		-81,2 ⁴⁾		-77,9 ¹⁾ ¹ H: 6,16 (d)
5-O-Benzyl-2,3-anhydro- α/β -D-arabinofuranosyl-sulfoxid + 1 eq. Tf ₂ O + 4 eq. DTBMP + MeOH	[118]		-70,6 ²⁾	-73,9 ²⁾	-74,8 ²⁾ ¹ H: 6,40 (s)
2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α/β -D-glucopyranose + Tf ₂ O	[111]	-75,3 ³⁾ / -78,8 ³⁾			
gefunden			δ		
MeOTf in CD ₂ Cl ₂				-74,74 ³⁾	
				-74,70 ³⁾	
Ansatz 70 : (Me- <i>d</i> ₃) ₂₁ - β -CD + 0,75 eq. MeOTf				-74,73 ³⁾	
				-78,92 ³⁾	

¹⁾: Referenz nicht angegeben ²⁾: CF₃COOH als Referenz ³⁾: CFCI₃ als Referenz ⁴⁾: für [emim][OTf]

Eine Zuordnung der beobachteten Signale im ¹⁹F-NMR-Spektrum des NMR-Experiments war aufgrund fehlender Literaturdaten von möglichst strukturverwandten Derivaten nicht möglich. Am wahrscheinlichsten erscheint die Bildung von Trifluormethansulfonsäure in ihrer undissoziierten und dissoziierten

Form. In Lit [109] wurden für die undissoziierte Form eine chemische Verschiebung von δ -75,3 und für die dissoziierte Form eine von δ -78,3 angegeben. Diese Werte kommen den gemessenen sehr nahe. Hinweise auf die Bildung von Glykosyltriflaten konnten nicht erhalten werden. Im Gegensatz zu den oben umrissenen Untersuchungen zur Bildung von Glykosyltriflaten, bei denen eine Reaktionstemperatur von -78 °C gewählt wurde, wurde das NMR-Experiment bei Raumtemperatur durchgeführt, bei der Glykosyltriflate eventuell nicht stabil oder langlebig genug sind, um per NMR-Spektroskopie beobachtet zu werden. Daher ist eine Desaktivierung des Carboxonium-Ions durch ionische Wechselwirkungen zum Triflat-Anion nicht auszuschließen.

4.6.2 Zusammenfassung

Die Reaktion von methylierten und deuteromethylierten Cyclodextrinen in Gegenwart von 0,2 – 0,3 eq. Methyltriflat führte bei vollständigem Umsatz zu Oligosacchariden mit einem mittleren Polymerisationsgrad von etwa sieben. Während eine Polymerisation kaum zu verzeichnen war, unterlagen die Oligomere einer ausgeprägten Kettentransferreaktion, die zu niedrigen Blocklängen $BL^{0,1MeOH}$ führte. Massenspektrometrische Untersuchungen der Reaktionsprodukte zeigten, dass es sich um Oligosaccharide mit 1-OH- und 4-OH-Endgruppen handelte, so dass von einer Initiierung durch Protonen ausgegangen werden kann. Sie wurden wahrscheinlich bei der Reaktion von Wasser mit einem Carboxonium-Ion gebildet, so dass nur geringe Mengen an Protonen, zum Beispiel aus geringer Hydrolyse von Methyltriflat, zu Beginn vorhanden sein mussten. Die aus den NMR-Spektren berechnete Menge an Wasser reichte jedoch nicht aus, um eine vollständige Ringöffnung zu erreichen. Es muss daher von weiteren Nebenreaktionen ausgegangen werden, die jedoch nicht identifiziert werden konnten. Wie gezeigt wurde, ist eine ausgeprägte Hydrolyse von Methyltriflat unter neutralen Bedingungen nicht möglich, so dass Wasser direkt mit den Cyclodextrinen um die Carboxonium-Ionen konkurriert. Aufgrund der geringen Polymerisationsgrade ist MeOTf nicht zum Aufbau von Polymeren geeignet, kann jedoch zur Darstellung von Co-Oligomeren dienen.

4.7 CROP mit geschützten Cyclodextrinderivaten

4.7.1 Allgemeines

Nach den umfangreichen mechanistischen Studien zur CROP von methylierten und deuteromethylierten Cyclodextrinderivaten sowie den Untersuchungen zur Analytik der $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp}-(\text{Me-d}_3)_3$ -Copolymere sollten im nächsten Schritt reversibel geschützte Derivate für eine Copolymerisation mit Me-CDs eingesetzt werden, um nach Abspaltung der Schutzgruppen blockartig methylierte Polysaccharide zu erhalten (Abb. 4-47). Um die in Kapitel 4.2 erläuterten Methoden zur Charakterisierung der $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp}-(\text{Me-d}_3)_3$ -Polymere weiterhin verwenden zu können, sollten die nach Entschützung vorliegenden $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp}-(\text{OH})_3$ -Polymere für deren Analytik einer Perdeuteromethylierung unterworfen werden.

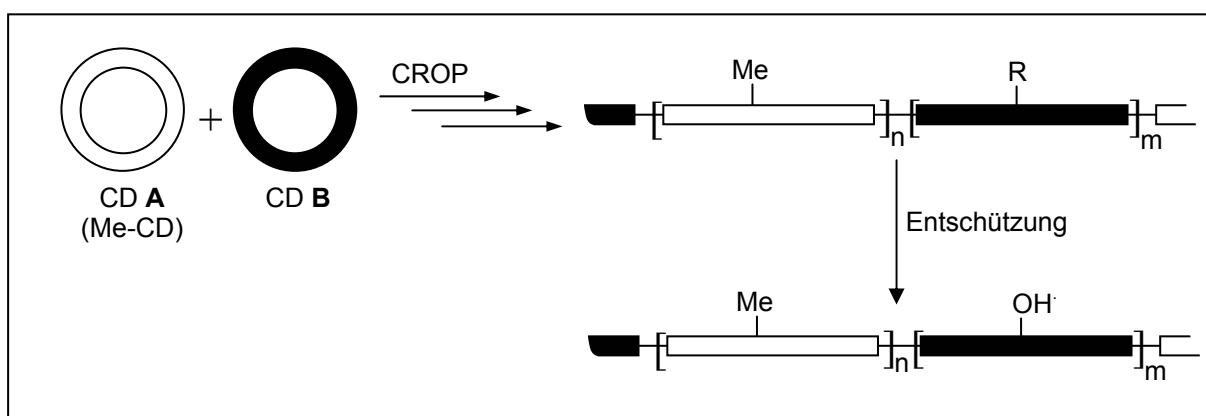


Abb. 4-47: Schematische Darstellung der Synthese von $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp}-(\text{OH})_3$ -Polymeren durch eine kationische ringöffnende Polymerisation von einem per-O-methylierten CD **A** mit einem reversibel geschützten CD **B** und anschließender Entschützung (R = Schutzgruppe)

Als gängige Schutzgruppen in der Kohlenhydratchemie finden Acetyl-, Benzyl- und Allylgruppen Anwendung. Daher wurden per-O-acetylierte (Ac-CDs), per-O-benzylierte (Bn-CDs) und per-O-allylierte Cyclodextrine (All-CDs) auf ihre Polymerisierbarkeit überprüft. Ac-CDs besitzen den Vorteil, dass sie sehr leicht hergestellt werden können. Allerdings reduzieren Acetylgruppen wegen ihrer elektronenziehenden Eigenschaft die Elektronendichte am glykosidischen Sauerstoff und erschweren daher einen elektrophilen Angriff, zum Beispiel den einer Lewis-Säure. Als Alternative wurden per-O-benzylierte Cyclodextrine eingesetzt. Im Gegensatz zur Acetylgruppe besitzt die Benzylgruppe einen aktivierenden Einfluss,

so dass die Spaltung der glykosidischen Bindung aus elektronischen Gründen erleichtert wird. Durch die Größe der Benzylgruppe können jedoch sterische Effekte zum Tragen kommen. Als dritte Alternative kamen per-O-allylierte Cyclodextrine in Betracht, die sterisch weniger anspruchsvoll sind.

4.7.2 CROP mit peracetylierten Cyclodextrinen

Per-O-acetylierte α -, β -, und γ -Cyclodextrine ließen sich, unabhängig von ihrer Ringgröße, mit keinem der drei Initiatoren (bis 0,3 eq. / CD) polymerisieren. Auch Copolymerisationsversuche mit per-O-methylierten Cyclodextrinen waren nicht erfolgreich. Unter diesen Bedingungen kam es ausschließlich zur Bildung von glcp-Me₃-Homopolymeren.

4.7.3 CROP mit perbenzylierten Cyclodextrinen

Als eine mögliche Alternative zu per-O-acetylierten Cyclodextrinen wurde zunächst per-O-benzyliertes β -Cyclodextrin (Bn₂₁- β -CD, **10**) einer Copolymerisation mit Me₂₁- β -CD (**3**) in Gegenwart von BF₃·Et₂O (Ansatz **71**) und 0,3 eq. Et₃OSbCl₆ (Ansatz **72**) unterworfen. Beide Versuche verliefen erfolgreich. Auf den Einsatz von MeOTf wurde wegen der geringen Polymerisationsgrade, die bei der Copolymerisation von Me-CDs mit (Me-*d*₃)-CDs erzielt wurden, verzichtet. Um von den glcp-Me₃/glcp-Bn₃-Polymeren zu glcp-Me₃/glcp-(OH)₃-Polymeren zu gelangen, muss das Polymer debenzyliert werden.

4.7.3.1 Debenzylierung

Die Abspaltung von Benzylgruppen erfolgte durch eine katalytische Hydrierung in einer H₂-Atmosphäre in Gegenwart von Palladium / Kohle (Pd/C) unter Abspaltung von Toluol (Abb. 4-48)^[120] und wurde zunächst an per-O-benzylierten Cyclodextrinen erprobt. Als Lösungsmittel diente THF. Nach halber Reaktionszeit wurde mit Wasser versetzt, um eine ausreichende Löslichkeit partiell debenzylierter Polymere und somit eine vollständige Debenzylierung zu gewährleisten. Die Aufarbeitung erfolgte durch Verdünnen mit Methanol und Membranfiltration.

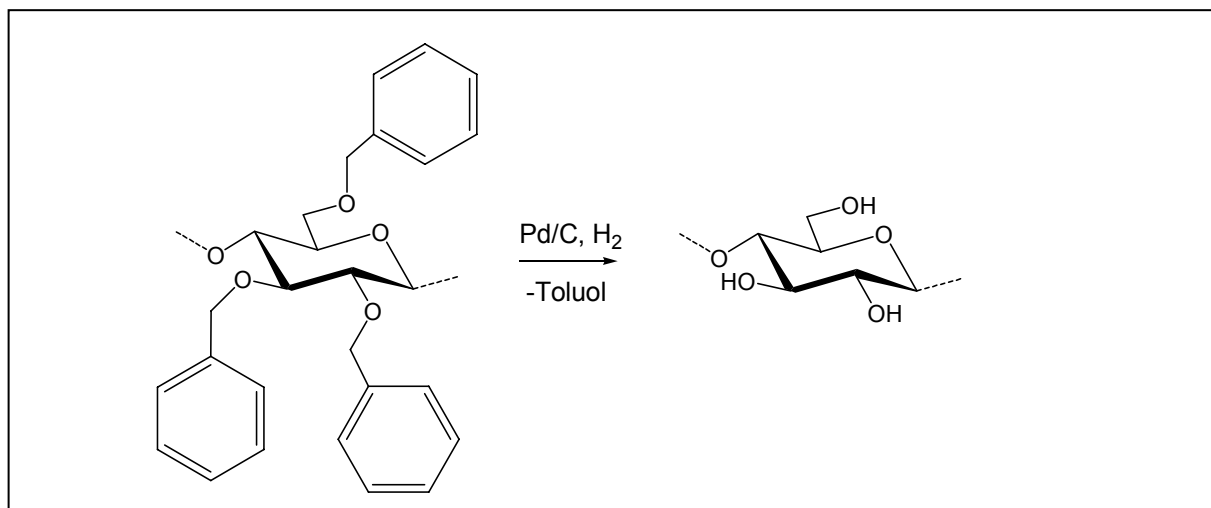


Abb. 4-48: Abspaltung von Benzylgruppen durch katalytische Hydrierung mit Pd/C unter H_2 -Atmosphäre (30 bar)

4.7.3.2 Charakterisierung von $glcp\text{-}Me_3/glcp\text{-}Bn_3$ -Polymeren

Um die bereits entwickelten Methoden zur Charakterisierung von $glcp\text{-}Me_3/glcp\text{-}(Me\text{-}d_3)_3$ -Polymeren auch auf $glcp\text{-}Me_3/glcp\text{-}Bn_3$ -Polymere anwenden zu können, wurden sie nach der oben beschriebenen Debenzylierung perdeutero-methyliert. Die im folgenden beschriebenen Untersuchungen wurden mit den so erhaltenen $glcp\text{-}Me_3/glcp\text{-}(Me\text{-}d_3)_3$ -Polymeren durchgeführt.

Die Dünnschichtchromatogramme der aus den Polymerisationen von äquimolaren Mengen $Me_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) und $Bn_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**10**) mit 0,3 eq. $BF_3\cdot Et_2O$ (Ansatz **71**) oder Et_3OSbCl_6 (Ansatz **72**) gewonnenen Polymere zeigten ausgehend von $R_f = 0$ eine Schweifbildung über die gesamte Laufstrecke, was auf polydisperse Produkte mit relativ niedrigen Polymerisationsgraden hindeutet. Weiterhin ließ sich ein Reaktivitätsunterschied zwischen den beiden Derivaten feststellen. $Me_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) konnte bereits zum Zeitpunkt der ersten Probenahme nicht mehr nachgewiesen werden, während das aus $Bn_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**10**) entstandene $(Me\text{-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**4**) bei allen Polymeren detektiert werden konnte. Zur weiteren Untersuchung der Polymere musste daher, wie bereits in Kapitel 4.2.1 beschrieben, eine Abtrennung der Cyclodextrine per Festphasenextraktion an Cyanophasen erfolgen. Abb. 4-49 zeigt die Dünnschichtchromatogramme der nach Festphasenextraktion vorliegenden Fraktionen. Wie an der Schweifbildung der Cyclodextrinfraktion zu erkennen ist,

wurden bei der Abtrennung der Cyclodextrine mittels SPE lineare Bestandteile, wahrscheinlich die mit niedrigem Polymerisationsgrad, von der Polymerfraktion abgetrennt. Aus diesem Grund spiegelten die im weiteren Verlauf mit Methoden der Monomer- und Oligomeranalytik untersuchten Polymerfraktionen nicht die Gesamtheit der linearen Bestandteile wider.

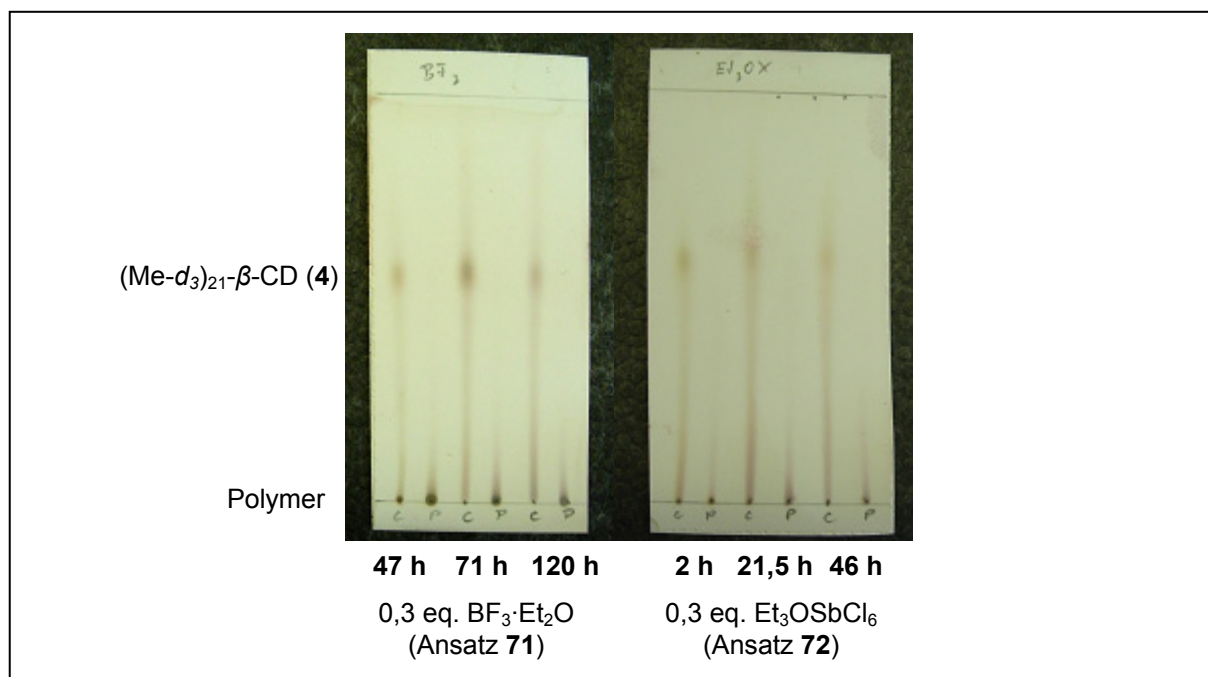


Abb. 4-49: Abtrennung von $(\text{Me-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**4**) von Polymer **71** und **72** nach Debenzylierung und Perdeuteriomethylierung: Dünnschichtchromatogramm der Cyclodextrin-Fractionen (C) und der Polymer-Fractionen (P) nach Festphasenextraktion an Cyano-Phasen. DC-Bedingungen: Kieselgel, Aceton (Fassware) / Hexan, 1,5:1, v/v

Wie bereits erwähnt, wurden bei der Copolymerisation von $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) mit $\text{Bn}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**10**) unterschiedliche Reaktivitäten festgestellt, so dass das Monomer-verhältnis nicht mehr 1:1 betragen muss. Daher wurde neben den Blocklängen und dem Polymerisationsgrad auch der Anteil an glcp-Me_3 -Einheiten ($\text{Mol\%}(\text{glcp-Me}_3)$) ermittelt. Die Berechnung erfolgte nach Deuteriomethylierung und Totalabbau (Hydrolyse oder Methanolyse) aus dem ESI-Massenspektrum der resultierenden Monomere gemäß Gl. (18) mit $A = \text{glcp-Me}_3$, $B = \text{glcp-(Me-}d_3)_3$.

$$\text{Mol\%(A)} = \frac{100 \cdot I(A)}{I(A) + I(B)} \quad (18)$$

Abb. 4-50 zeigt die Veränderungen der aus den Partialmethanolysaten ermittelten Blocklängen. Angegeben sind weiterhin der DP und der aus einem Totalabbau berechnete Anteil an *glcp*-Me₃-Einheiten. Bedingt durch die höheren Gehalte an *glcp*-Me₃-Einheiten traten für die methylierten Sequenzen größere Blocklängen als für die ehemals benzylierten Sequenzen auf. Im Laufe der Polymerisation nahmen die Blocklängen beider Sequenzen um ungefähr 60 % ab.

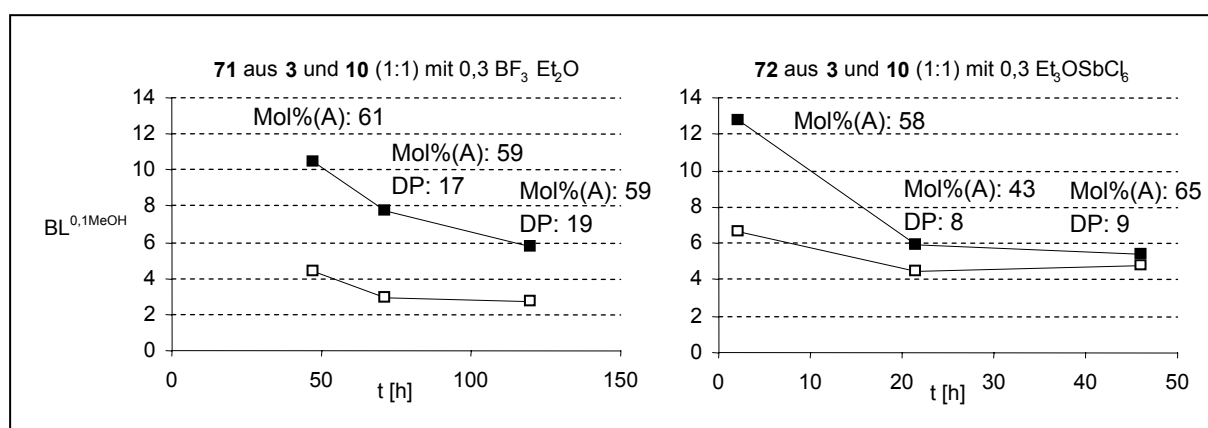


Abb. 4-50: CROP von Me₂₁-β-CD (**3**) und Bn₂₁-β-CD (**10**) (1:1): Veränderung der durchschnittlichen Blocklängen (BL(*glcp*-Me₃) —■—, BL(*glcp*-Bn₃) —□—), des Polymerisationsgrades und des Gehaltes an *glcp*-Me₃-Einheiten (Mol%(A) mit A = *glcp*-Me₃).

Bereits in Kapitel 4.2.4.4 wurden die Einflussfaktoren, die die Blocklängenbestimmung beeinflussen, diskutiert. Daher sollen sie hier nur kurz zusammengefasst werden:

- α-Glykosidische Bindungen sind einer Glykosidspaltung besser zugänglich als β-glykosidische Bindungen. Dadurch können in Abhängigkeit vom Abbaugrad verschiedene Blocklängen erhalten werden, da je nach Polymerstruktur β-glykosidische Bindungen nicht statistisch entlang der Kette verteilt sind.
- Die Berechnung gilt nur für unendlich lange Polymere. Da diese Voraussetzung nicht gegeben ist, kommt es durch Endgruppeneffekte zu Abweichungen vom tatsächlichen Wert.

Die unterschiedlichen Reaktivitäten von $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) und $\text{Bn}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**4**) erschweren zusätzlich die Interpretation der ermittelten Blocklängen. Die Stoffmengenanteile der beiden Bausteine werden nun nicht mehr ausschließlich durch das Verhältnis der CDs, sondern zusätzlich durch die Einbauraten der eingesetzten Cyclodextrinderivate bestimmt. Weiterhin können die Blöcke je nach Substituententyp unterschiedlich stark einem Kettentransfer unterliegen und dadurch einen unterschiedlichen Anteil an β -glykosidischen Bindungen aufweisen, was wiederum einen Einfluss auf die Blocklängenbestimmung besitzt.

Die glcp-Me_3 -Gehalte, die mit Ausnahme von dem bei Polymer **72(21,5h)** über 50 % lagen, bestätigen, dass $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) bevorzugt eingebaut wurde. Die Abnahme der Blocklängen zeigt, dass auch bei $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-Bn}_3$ -Polymeren Kettentransferreaktionen auftraten. Warum die bei Ansatz **72** ermittelten DS-Werte keinen einheitlichen Trend zeigen, konnte nicht geklärt werden.

Die höchsten Polymerisationsgrade wurden mit $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ ermittelt und betrugen 17 und 19.

Um weitere Informationen zur Zusammensetzung der Polymere zu erhalten, wurden MALDI-TOF-Massenspektren der Produkte (vor Abtrennung der Cyclodextrine und niedermolekularer Bestandteile) aufgenommen. Die linearen Oligosaccharide wurden nach der Debenzylierung mit Propylamin reduktiv aminiert, so dass ein $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(Me-d}_3)_3$ -Polymer mit einem funktionalisierten reduzierenden Ende vorlag (Abb. 4-51). Neben der Veretherung freier Hydroxylgruppen führte die anschließende Deuteromethylierung zu einer Quaternisierung der Amin-Funktion. Mit der Einführung einer permanent kationischen Gruppe sollte die Empfindlichkeit gesteigert werden.

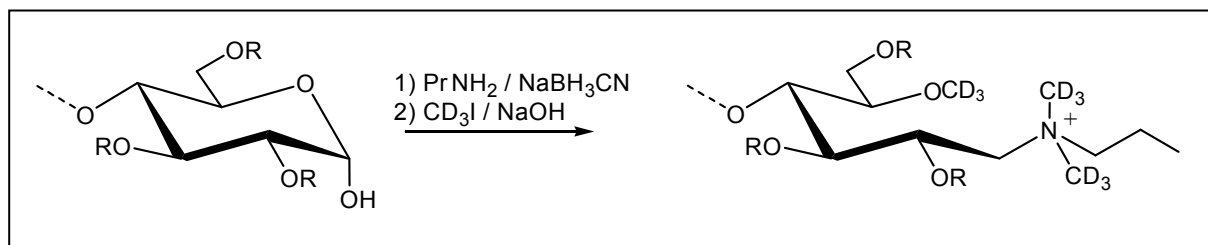


Abb. 4-51: Reduktive Aminierung mit Propylamin und anschließender Quaternisierung durch CD_3I , Pr: Propyl

In Abb. 4-52 sind vier Übersichtsspektren und in Abb. 4-53 die vergrößerten Bereiche von DP 6 und 9 abgebildet. Alle Signale entstammen Verbindungen, die vor der Deuteromethylierung eine 4-OH-Endgruppe getragen haben. In den Spektren trat ein zweites Signalmuster mit $\Delta m/z$ -17 gegenüber den vollständig deuteromethylierten Verbindungen auf. Diese Signale wurden durch einfach unterdeuteromethylierte Verbindungen hervorgerufen und für die weitere Diskussion der Spektren nicht berücksichtigt.

In Abb. 4-52a und Abb. 4-53a ist zu erkennen, dass die Oligosaccharide bis einschließlich DP 7 in Produkt **71-47h** aus *glcp*-Me₃-Oligomeren und *glcp*-Bn₃-Oligomeren bestanden. Bei größeren Polymerisationsgraden traten neben *glcp*-Me₃-Oligomeren ausschließlich *glcp*-Me₃/*glcp*-Bn₃-Oligomere mit $n(\text{glcp-Bn}_3) = 7$ auf. Wurde die Reaktion weiter fortgeführt, nahm die Menge dieser Co-Oligomere weiter zu (**71-71h**, Abb. 4-52b und Abb. 4-53b). Weiterhin setzte durch Kettenübertragung die Bildung von Polymeren mit $n(\text{glcp-Bn}_3) < 7$ ein, woraus eine bimodale Verteilung der Signale innerhalb eines DP-Bereiches resultierte. *Glcp*-Bn₃-Homopolymere sowie Copolymere mit $n(\text{glcp-Bn}_3) > 7$ waren nach wie vor nicht zu erkennen.

Die Ergebnisse bestätigten die Vermutung, dass Bn₂₁- β -CD (**10**) eine erheblich geringere Reaktivität als Me₂₁- β -CD (**3**) aufweist. Die Anreicherung von Polymeren mit $n(\text{glcp-Bn}_3) = 7$ deutet darauf hin, dass *glcp*-Bn₃-Sequenzen einem Kettenabbau schwer zugänglich sind. Eine Kettentransfer-Reaktion unter Beteiligung benzylierter Segmente ist offensichtlich nur durch einen Angriff eines methylierten Carboxonium-Ions oder, umgekehrt, durch Angriff eines benzylierten Carboxonium-Ions auf eine *glcp*-Me₃-Sequenz möglich, da keine Produkte mit $n(\text{glcp-Bn}_3) > 7$ beobachtet werden konnten. Findet eine Kettenübertragung an *glcp*-Bn₃-Oligomeren statt, werden neben den Diblock-Cooligomeren kurzkettigere *glcp*-Bn₃-Oligomere gebildet, die, wie bereits erwähnt, im Bereich DP < 8 beobachtet werden konnten.

Im Gegensatz zur Copolymerisation mit BF₃·Et₂O fanden in Gegenwart von Et₃OSbCl₆ vermehrt Kettentransferreaktionen, auch unter Beteiligung benzylierter Segmente, statt, so dass ein schnellerer Abbau der benzylierten Sequenzen und keine Anreicherung von *glcp*-Bn₃-Oligomeren oder Oligomeren mit $n(\text{glcp-Bn}_3) = 7$ beobachtet werden konnte (Abb. 4-52c/d und Abb. 4-53c/d). Stattdessen traten verstärkt Copolymere mit $n(\text{glcp-Bn}_3) \leq 7$ auf.

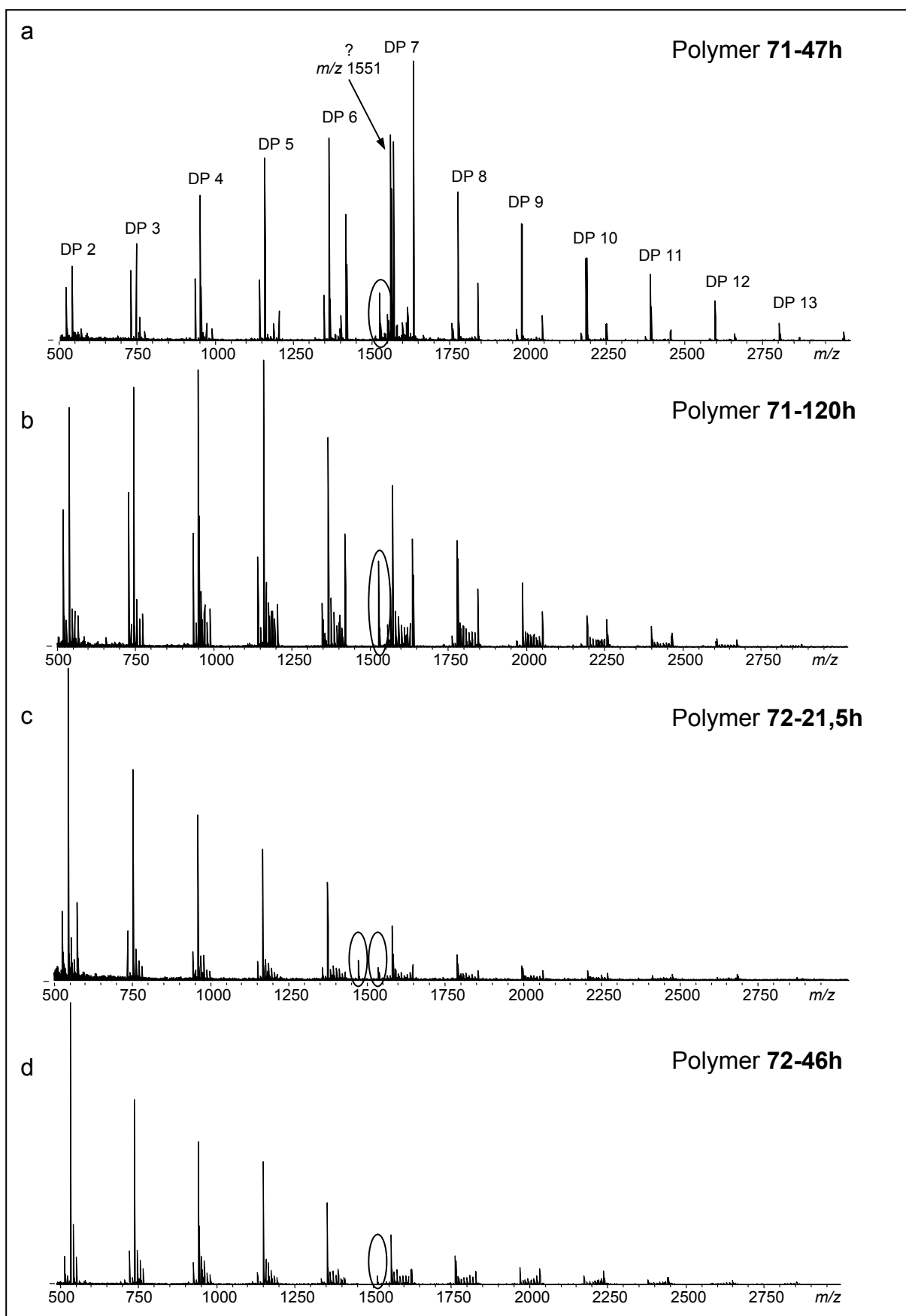


Abb. 4-52: MALDI-TOF-Massenspektren von *glc*p-Me₃/*glc*p-Bn₃-Oligomeren nach Debenzylierung, reduktiver Aminierung und Deuteromethylierung. **a**) Polymer **71-47h**, **b**) Polymer **71-120h** (beide mit 0,3 eq. BF₃·Et₂O / CD), **c**) Polymer **72-21,5h**, **d**) Polymer **72-46h** (beide mit 0,3 eq. Et₃OSbCl₆ / CD). Signale von Me₂₁-β-CD (**3**) (m/z 1452 [M+Na]⁺) und (Me-*d*₃)₂₁-β-CD (**4**) (m/z 1515 [M + Na]⁺) sind umrandet. Details siehe Abb. 4-53 und 4-54.

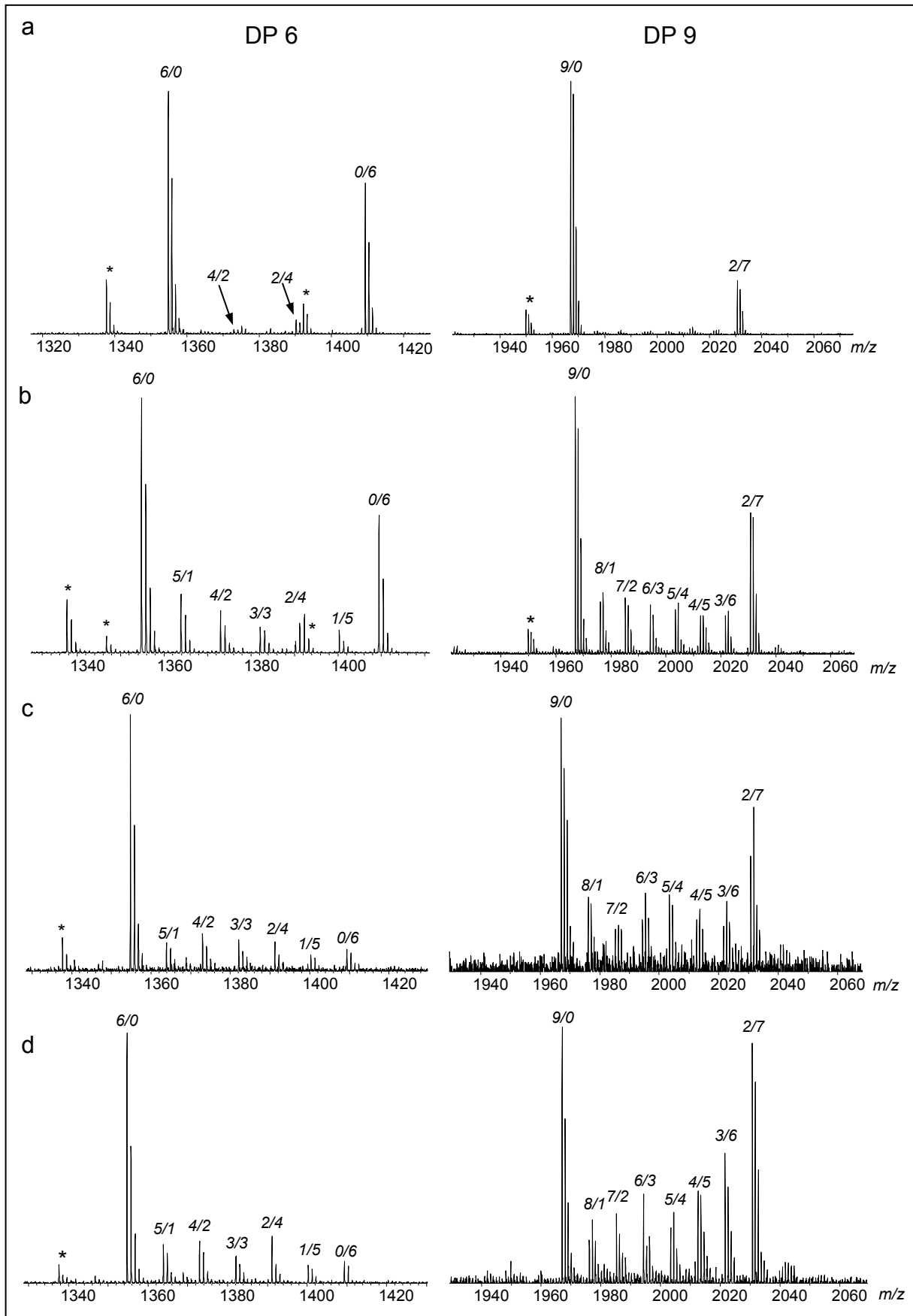


Abb. 4-53. Signalmuster mit DP 6 und DP 9 der in Abb. 4-52 dargestellten MALDI-TOF-Massenspektren. Die Anzahl an *glcp-Me₃*- und ehemaligen *glcp-Bn₃*-Einheiten sind kursiv angegeben. Die mit * gekennzeichneten Signale sind auf unterdeuteromethylierte Verbindungen zurückzuführen (siehe Text).

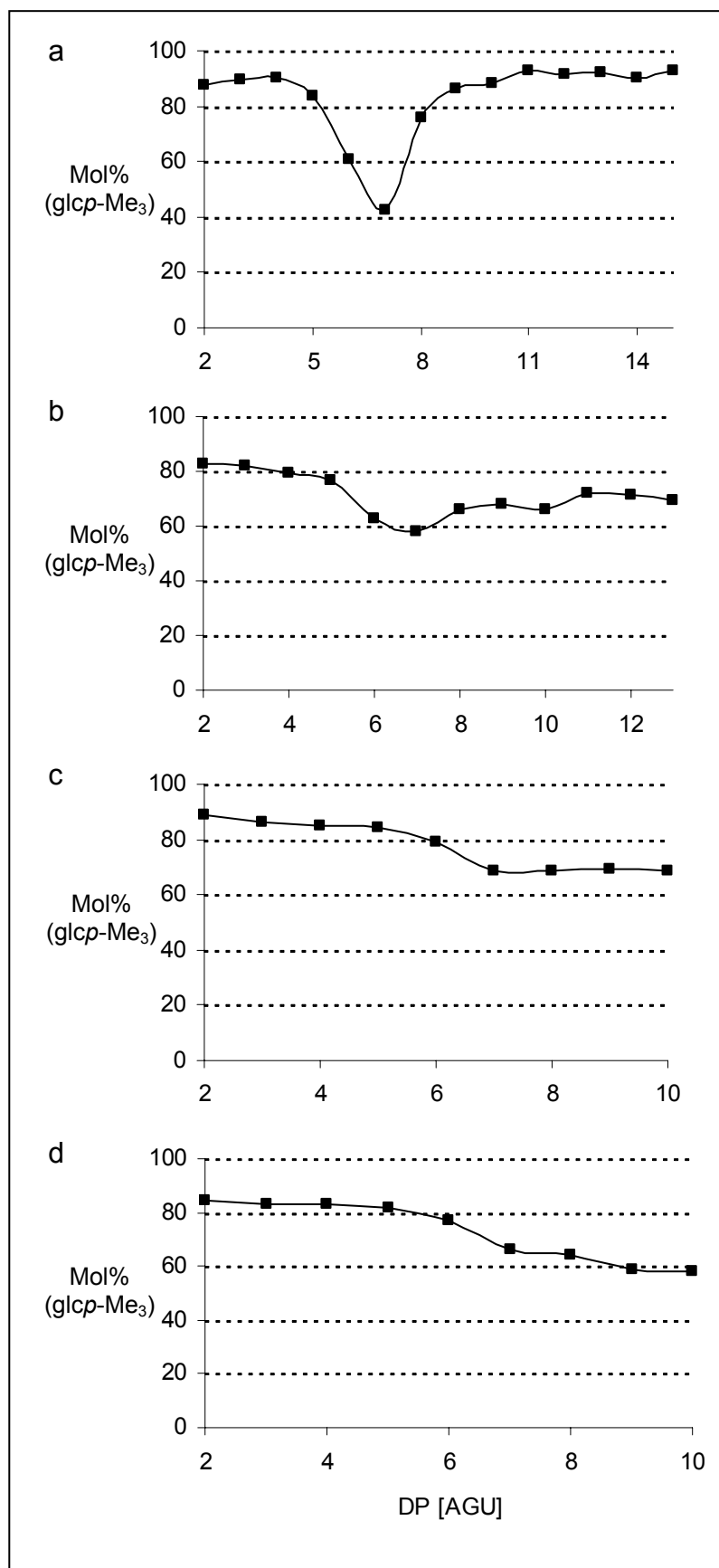


Abb. 4-54: Veränderung des Anteils an glcp-Me_3 -Einheiten mit dem DP für a) **71-47h**, b) **71-120h**, c) **72-21,5h** und d) **72-46h**, berechnet aus den MALDI-TOF-Massenspektren (Abb. 4-53)

Aus den Massenspektren wurde für jeden DP-Bereich der Anteil an *glcp*-Me₃-Einheiten berechnet (Abb. 4-54). Bei Polymer **71-47h** nahm der Anteil im Bereich von DP 6 – 8 stark ab und durchlief bei DP 7 ein Minimum von 42 %. Die *glcp*-Bn₃-Einheiten waren somit hauptsächlich in *glcp* Bn₃-Oligomeren mit DP 7 lokalisiert (Abb. 4-54a). Eine Weiterreaktion war offensichtlich sterisch gehemmt, so dass sich *glcp*-Bn₃-Oligomere anreicherten. Im niedrigeren und höheren DP-Bereich bestanden die Oligomere zu 86 – 93 % aus *glcp*-Me₃-Einheiten. Wurde die Reaktion weiter fortgeführt (**71-120h**, Abb. 4-54b), führte die einsetzende Kettenübertragung zur Verringerung des Minimums bei DP 7. Betrachtet man den gesamten untersuchten DP-Bereich, lässt sich mit zunehmendem Polymerisationsgrad eine Abnahme des Gehalts an *glcp*-Me₃-Einheiten von 82 auf 69 % feststellen. Eine ähnliche Tendenz ließ sich auch für die Polymere **72-21,5h** und **72-46h** erkennen (Abb. 4-54c/d), die bei letzterem mit einer Abnahme von 84 % auf 58 % am stärksten war. Während der Gehalt an *glcp*-Me₃-Einheiten bei **71-47h** und **71-120h** (Initiator: BF₃·Et₂O) bei DP 7 ein Minimum durchlief, lag bei **72-21,5h** und **72-46h** (Initiator Et₃OSbCl₆) bei DP 6 ein Wendepunkt vor. Oligomere mit DP > 6 wiesen einen deutlich geringeren Gehalt an *glcp*-Me₃-Einheiten auf. Diese DP-abhängige Verteilung der *glcp*-Me₃-Bausteine könnte der Grund dafür sein, dass aus dem nach Festphasenextraktion durchgeführten Totalabbau niedrigere Werte für Mol%(*glcp*-Me₃) erhalten wurden, da während der SPE niedermolekulare Bestandteile (mit höherem *glcp*-Me₃-Anteil) mit den Cyclodextrinen entfernt worden sind. Zusätzlich lässt sich in den MALDI-TOF-Massenspektren eine Diskriminierung in der Signalintensität mit zunehmendem Polymerisationsgrad nicht ausschließen.

Mit dem Ziel, die Reaktivitäten von Me-CDs und Bn-CDs einander anzugleichen, wurde die CROP von Me-CDs und Bn-CDs unterschiedlicher Ringgrößen untersucht. Bereits Suzuki beobachtete bei der CROP von per-O-methylierten Cyclodextrinen eine steigende Reaktivität mit zunehmender Ringgröße^[70]. Während für niedermolekulare cyclische Oligomere normalerweise eine mit steigender Ringgröße abnehmende Reaktivität beobachtet wird – die Ringspannung nimmt ab – wird bei Cyclodextrinen ein inverses Verhalten beobachtet.

Dieses Prinzip wurde von Wolter im Rahmen ihrer Wissenschaftlichen Abschlussarbeit auf die CROP von Me-CDs und Bn-CDs ausgeweitet^[73]. Auf Grund der bereits erzielten höheren Polymerisationsgrade wurde BF₃·Et₂O als Initiator

eingesetzt. Da ein Totalabbau zur Bestimmung des Gehalts an glcp-Me_3 -Einheiten sowie massenspektrometrische Untersuchungen des Polymers ohne Abbau nicht durchgeführt wurden, lässt nur der Vergleich der Blocklängen eine Abschätzung der Einbaurate beider Reaktionspartner zu. Bei den Untersuchungen wurden wiederholt widersprüchliche Ergebnisse erhalten. Eine systematische Angleichung der Reaktivität durch Variation der Ringgröße des methylierten Reaktionspartners war nicht zu erkennen.

4.7.4 CROP mit perallylierten Cyclodextrinen

Wie Versuche von Wolter zeigten, können auch per-O-allylierte Cyclodextrine (All-CDs) mit Me-CDs in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ copolymerisieren, wenn auch mit erheblich geringerer Reaktivität und somit geringerer Einbaurate^[73].

Die Copolymerisationsversuche litten jedoch an einer schlechten Reproduzierbarkeit, so dass selbst innerhalb eines Polymerisationsversuches starke Schwankungen der Ergebnisse beobachtet werden konnten. Häufig war auf Grund einer zu geringen Intensität des Signals der heterogenen Disaccharide eine Berechnung der Blocklängen nicht möglich.

4.8 Fazit

Die drei verwendeten Initiatoren $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ und MeOTf sind geeignet, um per-O-methylierte und per-O-deuteromethylierte Cyclodextrinderivate zu öffnen. Das Ausmaß des sich anschließenden Kettenwachstums hängt von Nebenreaktionen ab, die in dieser Arbeit intensiv untersucht wurden. Das Verhältnis von Kettenwachstum und Kettentransfer bestimmt maßgeblich die Blocklängen des Produktes.

Die höchsten Polymerisationsgrade wurden mit **$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$** (0,2 – 0,3 eq. / CD) erhalten und betrugen bis 36, entsprechend $M_n = 7.500 \text{ g/mol}$. Die Blockstruktur nahm durch Kettentransferreaktionen parallel zur Polymerisation ab und der Anteil an β -glykosidischen Bindungen zu. Durch Variation der Polarität des Reaktionsmediums und Zugabe von Coinitiatoren konnte die Kettentransferreaktion nicht zurückgedrängt werden. Als Nebenreaktion wurde im Frühstadium die Bildung eines isomeren Cyclodextrinderivates mit *einer* β -glykosidischen Bindung beobachtet. Diese Reaktion sollte auf die eigentliche Polymerisation jedoch keinen negativen Einfluss haben.

Nach einer Inkubationsphase liefen die Polymerisation und die Kettentransferreaktion mit **$\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$** wesentlich rascher ab. Eine größere Selektivität hinsichtlich der Polymerisation konnte nicht beobachtet werden. Ausgeprägte Nebenreaktionen führten zu niedrigeren Polymerisationsgraden. Das Kettenwachstum wurde durch die Bildung von 1,2-Anhydrozuckern sowie Methyl- und Deuteromethylglykosiden behindert. Die Freisetzung von Protonen während der Eliminierung und / oder die Bildung von SbCl_5 , die ebenfalls beobachtet werden konnte, führte dazu, dass vorwiegend Polymere mit einer 4-OH-Endgruppe gebildet wurden. Weiterhin kam es zu einem Alkyltausch zwischen den Ethergruppen des Polymers und dem Initiator.

Das schwächere Alkylierungsmittel **MeOTf** konnte die Ringöffnung und die Kettentransferreaktion ebenfalls auslösen. Eine Polymerisation wurde jedoch kaum beobachtet. Die Bildung von Oligosacchariden mit 1-OH und 4-OH-Endgruppen lässt den Schluss zu, dass Wasser in die Reaktion involviert war. Es konnte gezeigt werden, dass MeOTf unter neutralen Bedingungen nicht hydrolysiert wird und

Wasserspuren somit direkt mit dem Carboxonium-Ion reagiert haben müssen. Einen die Polymerisation behindernden Einfluss könnte auch das Triflat-Ion durch Stabilisierung des Carboxonium-Ions (Ionenpaarbildung) besitzen.

Zur Synthese von Glucanen mit permethylierten und unsubstituierten Blöcken wurden im Anschluss an diese Modellstudien geschützte Cyclodextrinderivate mit Me-CDs kombiniert. Da während der Modellstudien mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ keine Nebenreaktionen beobachtet wurden, wurde dieser Initiator verwendet. Die erzielten Polymerisationsgrade waren wegen der deutlich geringeren Reaktivität von Bn-CDs geringer und betrugen 17 – 19. Ein Kettenwachstum zwischen einem Bn-CD und einem 2,3,6-O-benzylierten Carboxonium-Ion schien nicht möglich zu sein. Daher wurde, trotz der beobachteten Nebenreaktionen, $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ eingesetzt um durch Wahl eines potenteren Initiators die Selektivität zu reduzieren. Neben einer verstärkten Kettentransferreaktion konnte jedoch keine Verbesserung erreicht werden.

Die Untersuchungen zeigen, dass die CROP von Cyclodextrinderivaten mit den verwendeten Initiatoren nicht als lebende Polymerisation abläuft, wodurch die Herstellung von Blockcopolymeren erschwert wird. Zusätzlich ist der Unterschied in der Reaktivität der glykosidischen Bindungen in den Edukten und den Produkten gering, wodurch kaum noch eine Selektivität bei der Transglykosylierung gegeben ist. Zur weiteren Optimierung der CROP könnte versucht werden, die Cyclodextrinkonzentration durch kontinuierliche Zugabe der Edukte hoch zu halten und so die Kettentransferreaktion zurückzudrängen.

5 Ringöffnung von Cyclodextrinen

Die umfassenden Untersuchungen zum Geschehen bei der kationischen ringöffnenden Polymerisation von Cyclodextrinderivaten mit verschiedenen Typen von Initiatoren haben gezeigt, dass diese Reaktion grundsätzlich zur Darstellung von Blockcopolymeren geeignet ist. Jedoch stellen die konkurrierende Kettentansferreaktion und die Reaktivitätsunterschiede zwischen Methyl- und reversibel geschützten Derivaten gravierende Probleme dar. Eine Möglichkeit der gezielteren Darstellung von Blockstrukturen unter Verringerung der Selektivitäts- und Reaktivitätsprobleme eröffnete sich durch die Beobachtung, dass Titan-tetrachlorid Cyclodextrinderivate zwar öffnet, aber nicht polymerisiert.

Erste Versuche mit $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) und $(\text{Me-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**4**) (1:1) unter Verwendung von 0,2 - 0,7 eq. TiCl_4 / CD ergaben zwei definierte Hauptprodukte. Bei der Charakterisierung stellte sich heraus, dass aus per-O-methylierten Cyclodextrinen in Gegenwart von TiCl_4 oligomere Glykosylchloride entstehen. Die Reaktion ist in Abb. 5-1 dargestellt. Das nicht-reduzierende Ende liegt nach wässriger Aufarbeitung unsubstituiert vor. Die auf diesem Wege erhaltenen Komponenten können als bifunktionale Bausteine aufgefasst werden. Die 4-OH-Endgruppe macht aufwändige Derivatisierungen überflüssig und ermöglicht prinzipiell den direkten Einsatz zur Herstellung von Block-Copolymeren in einer Polykondensationsreaktion (Kapitel 6). Diese Strategie stellt eine vielversprechende Alternative zur CROP dar, da die Ringöffnung und das Kettenwachstum getrennt voneinander durchgeführt werden können. Dadurch könnte eine bessere Steuerung der Reaktionen erreicht und die Kettenübertragungsreaktion reduziert werden. Zunächst galt es jedoch, die Ringöffnung mit TiCl_4 zu optimieren und auf geschützte Cyclodextrinderivate auszuweiten. Nach einer Übersicht über die Arbeiten, die sich mit der Ringöffnung von Cyclodextrinen beschäftigen, werden die Ergebnisse der Ringöffnung von verschiedenen Cyclodextrinderivaten unter Verwendung von TiCl_4 dargestellt.

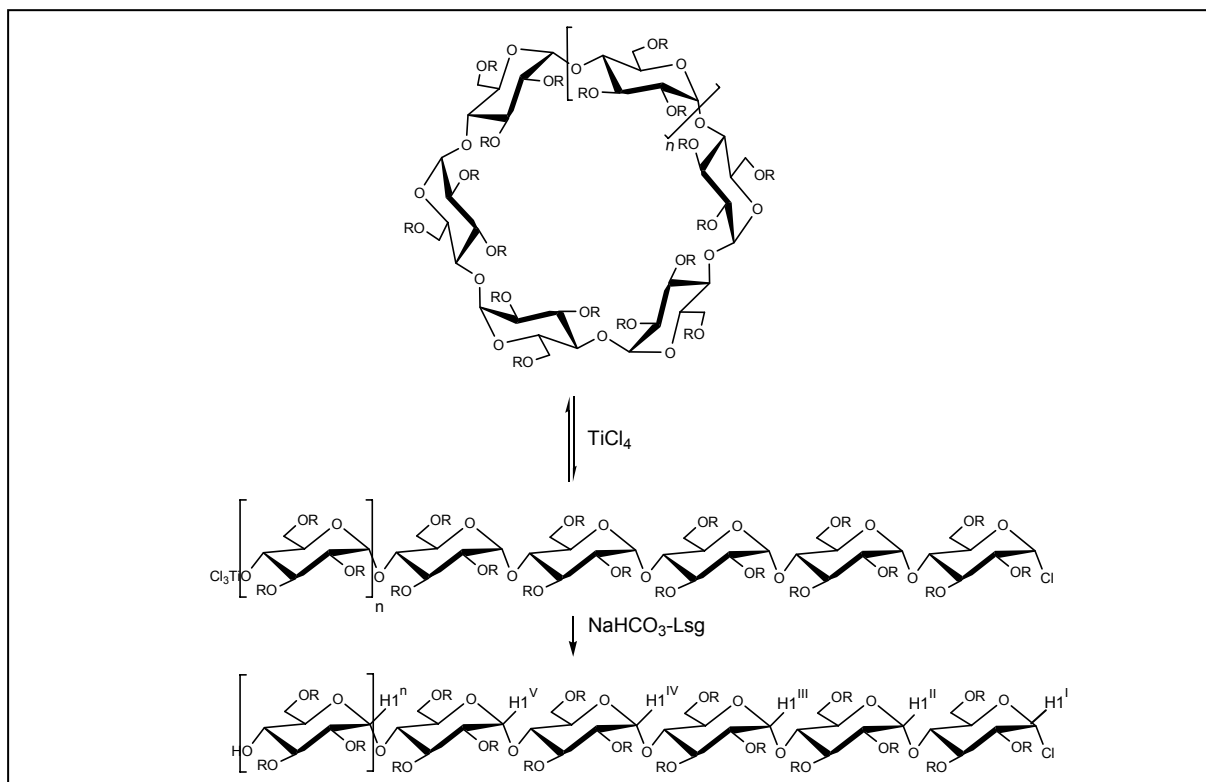


Abb. 5-1: $TiCl_4$ -unterstützte Ringöffnung von Cyclodextrinderivaten ($n = 1$: α -CD, $n = 2$: β -CD, $n = 3$: γ -CD, $R = Me, Et, All$)

5.1 Ringöffnung - Stand der Forschung

Bereits mehrere Arbeitsgruppen haben sich in der Vergangenheit mit der Ringöffnung von Cyclodextrinen beschäftigt, um zu oligomeren Bausteinen mit definiertem Polymerisationsgrad zu gelangen, die als vielversprechende Synthesebausteine für den Aufbau komplexer Glyko-Architekturen Anwendung finden könnten. Da die Cyclodextrine bereits mit einem definierten Polymerisationsgrad vorliegen, sind aufwändige Fraktionierungen nach Ringöffnung nicht notwendig. Die Schwierigkeit der Ringöffnung von Cyclodextrinen besteht darin, die Bedingungen so zu wählen, dass die direkten Ringöffnungsprodukte in guten Ausbeuten erhalten werden und deren weitere Spaltung weitestgehend vermieden wird.

Sakairi *et al.* gelangen erstmals die selektive Ringöffnung von per-O-acetylierten Cyclodextrinen unter Verwendung von Schwefelsäure in Acetanhydrid und erhielten auf diesem Weg die entsprechenden linearen peracetylierten Oligo-

saccharide in Ausbeuten von 47 - 52 % (Tab. 5-1, Nr. 1)^[121,122]. Sie erkannten das Potential dieser Verbindungen und setzten sie als Makromonomere zur Glykosidsynthese ein. In 6 Schritten wurde Ac₁₈- α -CD zum 2,3,6-O-benzylierten Phenylthioglykosid mit 4-OH-Endgruppe umgesetzt. Kettenverlängerung mit einem geschützten 2-Azido-2-deoxy-glucopyranosyltrichloracetimidat, Recyclisierung (Ausbeute: 41 %), Entfernung der Schutzgruppen und Reduktion des Azids an C² zur Aminogruppe führte zu regioselektiv an Position 2 einfach aminierten Cyclodextrinen (Tab. 5-1, Nr. 1a). Dadurch wurde ein modifiziertes Cyclodextrin-Derivat unter „Einbau“ eines zuvor separat synthetisierten Glucosebausteins in das Grundgerüst erhalten. Dass mit dieser Strategie auch lineare Polysaccharide zugänglich sind, zeigten die Autoren durch die Synthese eines linearen α -1,4 Glucans. Ausgehend von Ac₂₄- γ -CD führte die Route über das 2,3,6-O-benzylierte Phenylthioglykosid und anschließende intermolekulare Glykosylierung zu Polymeren mit einer Molmasse von 4.000 – 5.000 g/mol, entsprechend einem Polymerisationsgrad von 25 – 30 (Tab. 5 1, Nr. 1b)^[123].

Vasella *et al.* nutzten die nach Acetolyse vorliegenden per-O-acetylierten Oligosaccharide zur Herstellung von Cyclodextrinanaloga durch eine intramolekulare Eglinton-Reaktion der 1,4-Di-O-propargyl-2,3,6-per-O-(4-chlorbenzyl)-maltooligosaccharide (Tab. 5-1, Nr. 1c). Die entsprechenden 4-O-propargylierten 2-Azidoethylglykoside lieferten in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition cyclische Verbindungen mit einer Triazol-Brücke (Tab. 5-1, Nr. 1d)^[124].

Das Prinzip der Acetolyse wurde von Sakairi auf per-O-benzoylierte Cyclodextrine ausgeweitet (Tab. 5-1, Nr.2)^[125]. Die in 37 – 51 % Ausbeute erhaltenen 1,4-Di-O-acetyl-2,3,6-per-O-benzoyl-Derivate konnten anschließend mit einer Ausbeute von 34 % zum 2,3,6-O-benzoyliertem Phenylthioglykosid umgesetzt werden, so dass auf diesem Weg in nur 3 Schritten die gewünschten bifunktionellen Oligosaccharide zugänglich sind.

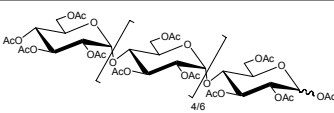
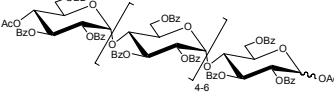
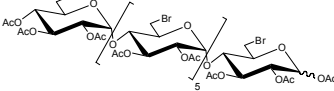
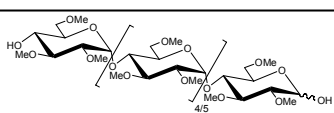
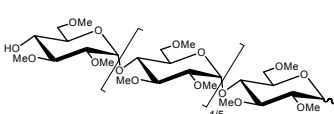
Hoffmann *et al.* verwendeten statt Schwefelsäure Perchlorsäure und konnten die Ausbeute an offenkettigen Produkten auf 95 % steigern^[126], welche jedoch von Lesur *et al.* im Zuge eigener Arbeiten nicht reproduziert werden konnte^[127]. Der Schwerpunkt ihrer Arbeit lag in der Ringöffnung von regioselektiv modifizierten Cyclodextrinen (Tab. 5-1, Nr. 3a -c).

5.1 Ringöffnung - Stand der Forschung

Die Ringöffnung von per-O-methylierten Cyclodextrinen erweist sich als schwieriger, da die Ringöffnung von einem stärkeren Kettenabbau begleitet wird. Es müssen daher milde Bedingungen gewählt werden. Kida *et al.* erhielten bei der Ringöffnung von per-O-methylierten Cyclodextrinen mit 30 %iger Perchlorsäure bei Raumtemperatur die gewünschten 2,3,6-per-O-methylierten Maltooligosaccharide in Ausbeuten von 43 % für Me₁₈- α -CD (**1**) und 75 % für Me₂₁- β -CD (**3**) (Tab. 5-1, Nr. 4)^[87,88]. Über das leicht zugängliche β -Trichloracetimidat und anschließende Recyclisierung gelang die Synthese von per-O-methylierten Cyclodextrinderivaten mit einer β -1,4-glykosidischen Bindung im Zuckergerüst in Ausbeuten von 14 – 18 %, die im Hinblick auf ihr Komplexierungsverhalten mit Nitrobenzoaten untersucht wurden.

Eine präparativ weniger aufwändige Route zu bifunktionellen 2,3,6-per-O-methylierten Maltooligosacchariden entwickelte Sakairi, indem er per-O-methylierte Cyclodextrine in einer selektiven Thiolyse mit Phenylthiotrimethylsilan und Zinkbromid öffnete (Tab. 5-1, Nr. 5). Die Ausbeuten an den gewünschten Phenylthioglykosiden betrugen zwischen 28 % und 41 %^[128].

Tab. 5-1: Übersicht über Arbeiten zur Ringöffnung von Cyclodextrinen. Angegeben sind die Ringgrößen und die Substituenten an 2, 3 und 6 der Edukte sowie die Reaktionsbedingungen, die Ringöffnungsprodukte, die daraus hergestellten Zielprodukte und die Literaturverweise.

Nr.	CD-Derivat	R ^{2,3}	R ⁶	Bedingungen Ausbeute [%]	Ringöffnungsprodukt	Zielverbindungen	Lit.
1	α γ	Ac	Ac	Ac ₂ O/H ₂ SO ₄ (49:1), 20 h, 50 – 60 °C 41 – 52 %		→ 2'-Amino-2'-desoxy- β -cyclodextrin [121, 122] → α -1,4 Glucan [123] → α/γ -CD mit einer Hexa-2,4-diin-1,6-dioxy-Brücke [124] → α -CD mit einer Triazol-Brücke	
2	α β γ	Bz	Bz	Ac ₂ O/H ₂ SO ₄ (49:1), 32 h, 60 °C 37 – 54 %		→ Phenyl-2,3,6-per-O-benzoyl-thiomaltooligosaccharide [125]	
3	β	Ac Bz	Br Bz	Ac ₂ O/H ₂ SO ₄ (97:3), 28 h, 57 °C 16 – 32 %		→ 6 ^{I-VII} -Halo-6 ^{I-VII} -desoxy-2 ^{I-VII} ,3 ^{I-VII} -acetyl/benzoyl-maltoheptaose [127] → 6 ^{I-VII} -Azido-6 ^{I-VII} -desoxy-2 ^{I-VII} ,3 ^{I-VII} -acetyl/benzoyl-maltoheptaose → 6 ^{I-VII} -(S-(N-Boc-2-amino)ethyl)-6 ^{I-VII} -desoxy-2 ^{I-VII} ,3 ^{I-VII} -acetyl/benzoyl-maltoheptaose	
4	α β	Me	Me	30% HClO ₄ , 4 – 6 d, RT 43 – 75 %		→ CD mit einer β -glykosidischen Bindung (39) [87, 88]	
5	α β γ	Me	Me	PhSTMS, ZnBr ₂ in 1,2-Dichlorethan, 5 d, RT 28 – 41 %		Keine weitere Umsetzung [128]	

Einen anderen Ansatz zur Darstellung von Oligosacchariden definierter Kettenlänge verfolgten Redlich *et al.*^[129]. Sie entwickelten eine Methode zum partiellen Abbau von Cellulosetriacetat mit Pivalinsäure und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ um zu Cellooligomeren zu gelangen. Durch die Wahl der Reaktionszeit kann die Ausbeute des Oligomers mit gewünschter Kettenlänge beeinflusst werden. Nach präparativer Trennung des Produktgemisches per HPLC konnten die Zielprodukte im Gramm-Maßstab erhalten werden.

5.2 Ringöffnung von permethylierten Cyclodextrinderivaten

Wie bereits erwähnt wurde, war ursprünglich beabsichtigt, TiCl_4 als Initiator für die CROP zu verwenden. Daher wurden die ersten Versuche in Anlehnung an die Versuche mit BF_3 oder $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ mit 0,2 – 0,7 eq. TiCl_4 / CD in Dichlormethan durchgeführt. Nach einer Reaktionszeit von mehreren Tagen wurde die Reaktion mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gestoppt und das Produkt durch Extraktion isoliert. Die Dünnschichtchromatogramme zeigten Produkte mit geringeren R_f -Werten und folglich einer etwas größeren Hydrophilie als die Ausgangssubstanzen.

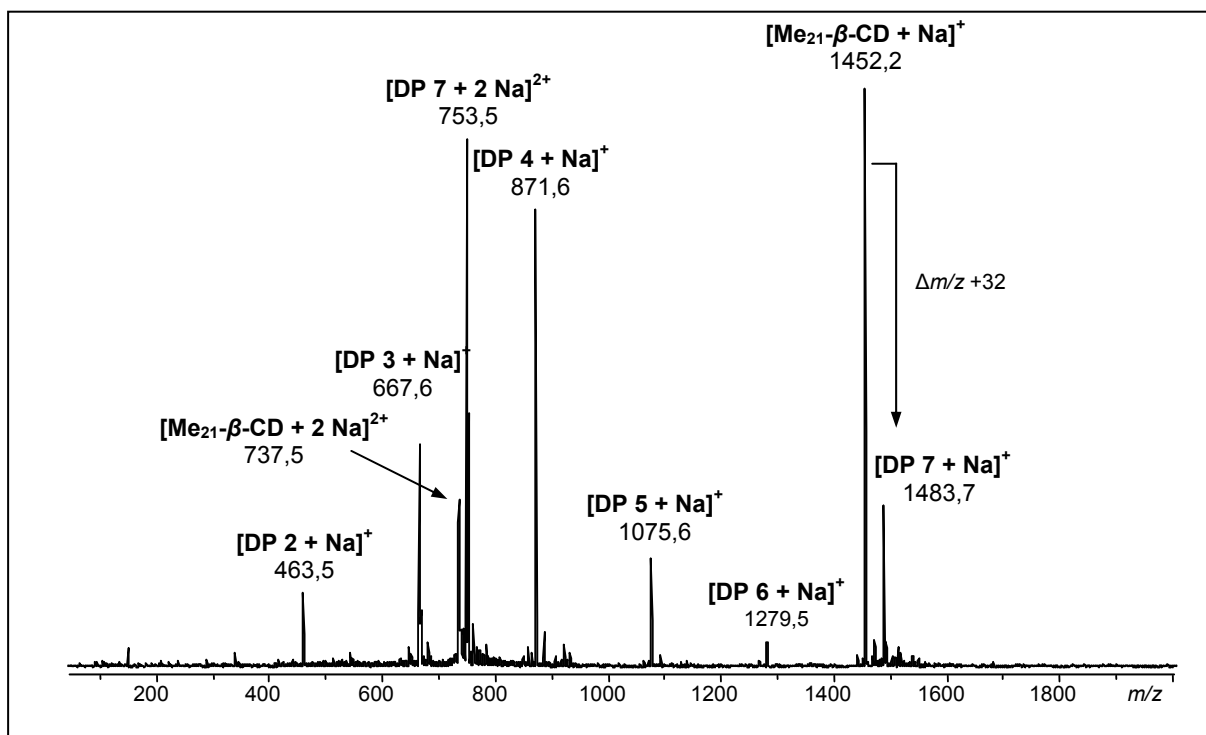


Abb. 5-2: ESI-Massenspektrum einer methanolischen Lösung des Produktes aus der Ringöffnung von $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (3) mit 0,7 eq. TiCl_4 nach 24 h bei Raumtemperatur. Die Signale der Ausgangsverbindungen sind über den m/z -Werten mit der Substanznummer (3) versehen. Bei den Signalen der Glykosylchloride ist der Polymerisationsgrad angegeben.

Abb. 5-2 zeigt exemplarisch das ESI-Massenspektrum einer methanolischen Lösung des Ringöffnungsproduktes aus Me₂₁- β -CD (**3**) mit 0,7 eq. TiCl₄ bei Raumtemperatur. Es zeigt ein Signal (m/z 1483,7), dessen m/z -Wert verglichen mit dem des Cyclodextrins **3** um 32 größer war, so dass die Anwesenheit von oligomeren Methylglykosiden mit DP 7 (+ CH₃OH = $\Delta m/z$ 32) vermutet wurde. Weiterhin konnte, ausgehend von diesem Signal ein Signalmuster mit $\Delta m/z$ -204 für je eine glcp-Me₃-Einheit beobachtet werden, das auf weitere Glykosylchloride mit niedrigeren DP's hindeutet. Als Ringöffnungsprodukte mussten somit labile Verbindungen entstanden sein, die in Methanol einer Solvolyse unterliegen.

Die massenspektrometrische Analyse der primären Ringöffnungsprodukte gelang jedoch aus Lösungen in Acetonitril. Die in diesen ESI-Massenspektren auftretenden Hauptsignale mit m/z -Werten, die um 36 höher als die der eingesetzten Cyclodextrine lagen (+ HCl = $\Delta m/z$ 36) und das typische Isotopenmuster von Chlor zeigten, deuten auf 2,3,6-per-O-methylierte bzw. deuteromethylierte Glykosylchloride hin.

Um mögliche parallel stattfindende Transglykosylierungs-Reaktionen auszuschließen, wurde das aus der Ringöffnung von **3** und **4** (1:1) mit 2 x 0,75 eq. TiCl₄ erhaltene Produkt massenspektrometrisch auf Transglykosylierungsprodukte mit glcp-Me₃- und glcp-(Me-*d*₃)₃-Einheiten oder Kondensationsprodukte (DP > 7) untersucht. Das nach Extraktion erhaltene Rohprodukt wurde vor der Messung durch Lösen in Methanol in die Methylglykoside überführt. Wie aus dem MALDI-TOF Spektrum in Abb. 5-3 ersichtlich ist, traten die genannten Nebenprodukte nicht auf, die gebildeten Glykosylchloride sind somit in der Reaktionslösung stabil. Das Auftreten von Glykosylchloriden mit niedrigeren DP-Werten zeigt, dass auch die glykosidischen Bindungen in linearen Komponenten einer Spaltung zugänglich sind.

Neben der Spaltung von Glykosylchloriden trat auch eine Anomerisierung inner-glykosidischer Bindungen auf (Kapitel 5.5). Daher ist eine Optimierung der Reaktionsbedingungen nötig, um eine möglichst vollständige Ringöffnung unter Vermeidung von Kettenabbau und Anomerisierung zu erzielen. Auf Grund der Labilität der Glykosylchloride gegenüber Alkoholen und sauren Bedingungen wurde das Rohprodukt durch flüssig/flüssig-Extraktion isoliert und auf weitere Reinigungsschritte verzichtet.

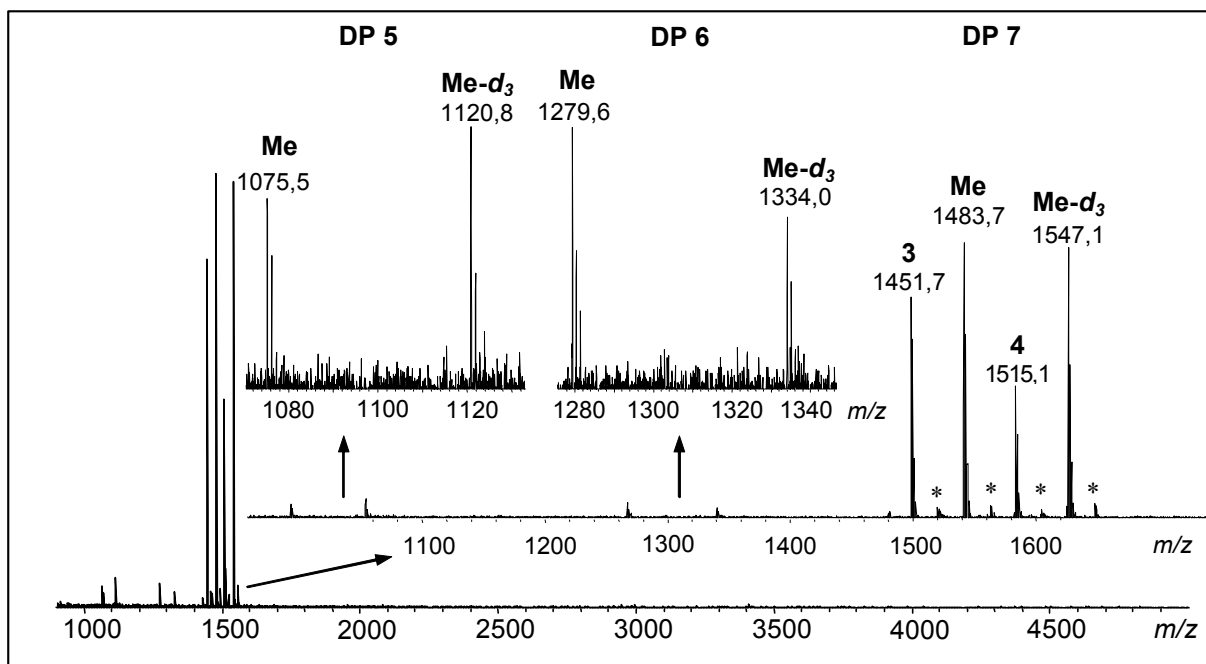


Abb. 5-3: MALDI-TOF-Massenspektrum einer methanolischen Lösung des Rohprodukts aus der Reaktion von äquimolaren Mengen Me₂₁-β-CD (**3**) und (Me-d₃)₂₁-β-CD (**4**) mit 2 x 0,75 eq. TiCl₄/CD bei 10 °C. Über den Signalen sind die Substituenten an den Positionen 2, 3 und 6 sowie die *m/z*-Werte der Na-Addukte angegeben. *): K-Addukte

5.2.1 Charakterisierung mittels ¹H-NMR-Spektroskopie

In den ¹H-NMR-Spektren bestätigte ein isoliertes, tieffeldverschobenes Dublett bei δ 6,15 (³*J*_{1,2} = 3,5 Hz, α-H1^I) die Vermutung, dass es sich um oligomere α-Glykosylchloride handeln musste (Abb. 5-4). Auf Grund des anomeren Effektes liegt das Glykosylchlorid α-konfiguriert vor. Im Bereich der H1-Protonen zwischen δ 4,2 und 6,0 traten weiterhin die bereits aus den CROP-Experimenten bekannten H1-Signale der Cyclodextrine (α-H1^{CD}) als Dubletts bei δ 5,07 (Me₁₈-α-CD, **1**), δ 5,15 (Me₂₁-β-CD, **3**) oder δ 5,20 (Me₂₄-γ-CD, **5**) auf. Die internen H1-Protonen der linearen Oligosaccharide bilden bei α-Konfiguration (hier mit α-H1^{II-n} bezeichnet) ein Signal bei δ 5,50 – 5,70 und die mit β-Konfiguration eins bei δ 4,20 – 4,30. Letztere entstehen wahrscheinlich durch eine intramolekulare Anomerisierung von glykosidischen Bindungen. Darauf wird in Kapitel 5.5 ausführlicher eingegangen.

Auf Grund der Differenzierung der H1-Protonen ist die ¹H-NMR-Spektroskopie die Methode der Wahl zur Charakterisierung der Rohprodukte aus der Ringöffnung mit TiCl₄. Mit ihr gelingt die Bestimmung des durchschnittlichen Polymerisations-

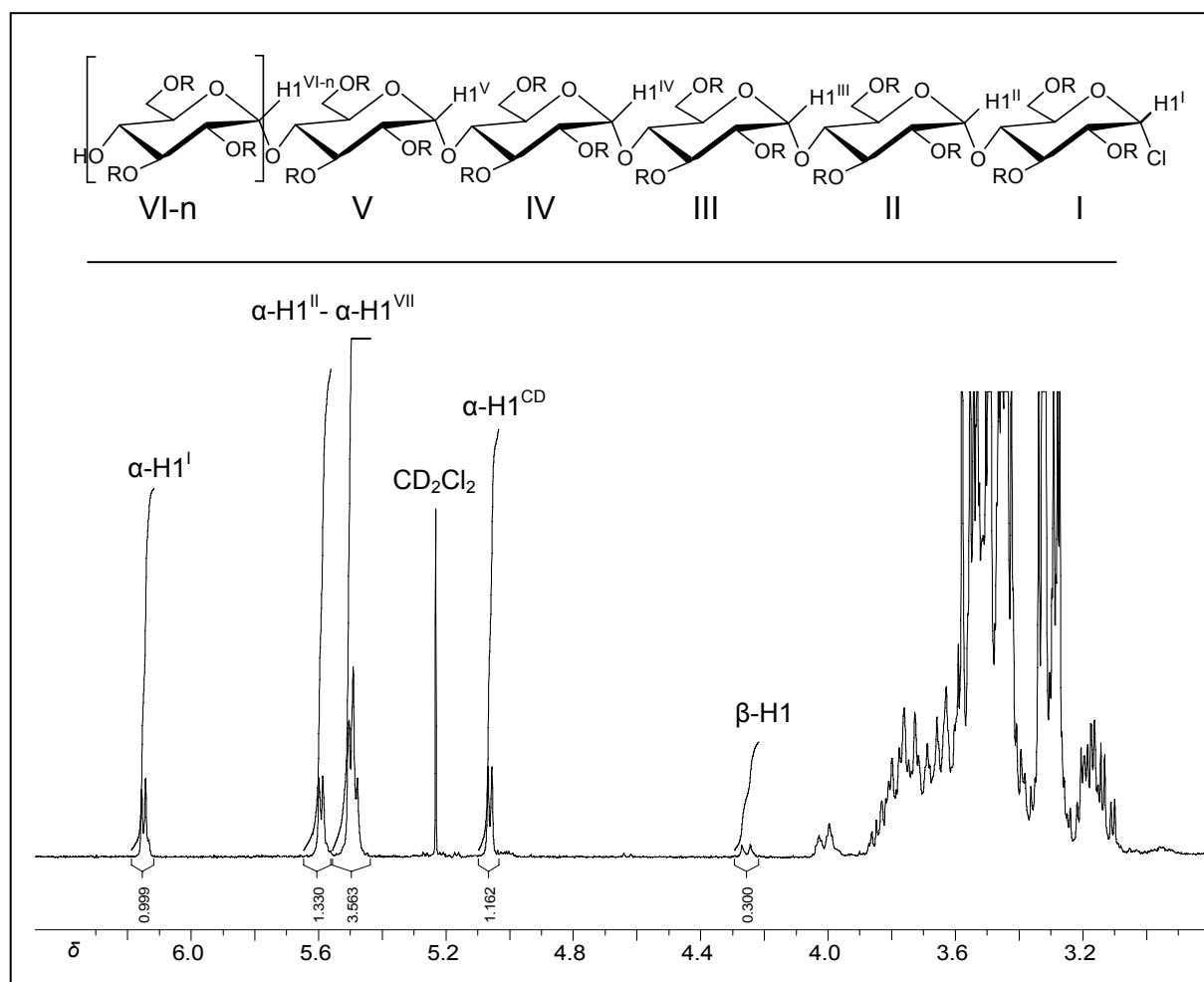


Abb. 5-4: ^1H -NMR Spektrum (CDCl_3) der Glykosylchloride aus der Reaktion von $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) und $(\text{Me-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**4**) (1:1) mit 2 x 0,75 eq. TiCl_4/CD bei 10 °C

grades im linearen Anteil (DP [AGU]), des Gehaltes an Glykosylchloriden (R-Cl [%]) und des Gehalts an β -glykosidischen Bindungen (β [%]) nach Gl. (19) - (21).

Der mittlere Polymerisationsgrad DP wurde aus dem Verhältnis der H1-Protonen der Glykosylchloride berechnet. Das Proton $\alpha\text{-H1}^I$ am reduzierenden Ende ist durch die entschirmende Wirkung des benachbarten Chloratoms „markiert“ und erscheint als isoliertes Dublett bei δ 6,15. Die restlichen Protonen $\alpha\text{-H1}^{II-n}$ ($n = \text{VI, VII und VIII}$ für α -, β - und γ -CDs) und $\beta\text{-H1}$ ergeben jeweils ein Signal. Wird die Summe der Signalintensitäten durch die der Protonen $\alpha\text{-H1}^I$ geteilt, erhält man den mittleren Polymerisationsgrad nach Gl. (19).

$$\text{DP [AGU]} = \frac{\int(\alpha\text{-H1}^I) + \int(\alpha\text{-H1}^{II-n}) + \int(\beta\text{-H1})}{\int(\alpha\text{-H1}^I)} \quad (19)$$

Der Anteil an β -glykosidischen Bindungen in den Glykosylchloriden errechnet sich gemäß Gl. (20).

$$\beta [\%] = \frac{\int(\beta\text{-H1}) \cdot 100}{\int(\alpha\text{-H1}^I) + \int(\alpha\text{-H1}^{II-n}) + \int(\beta\text{-H1})} \quad (20)$$

Zur Berechnung des Gehaltes an Glykosylchloriden wird zusätzlich zu den Signalen der H1-Protonen der Glykosylchloride das Signal der Protonen H1 der Cyclodextrine berücksichtigt (Gl. (21)).

$$\text{R-Cl} [\%] = \frac{100 \cdot [\int(\alpha\text{-H1}^I) + \int(\alpha\text{-H1}^{II-n}) + \int(\beta\text{-H1})]}{\int(\alpha\text{-H1}^I) + \int(\alpha\text{-H1}^{II-n}) + \int(\beta\text{-H1}) + \int(\alpha\text{-H1}^{\text{CD}})} \quad (21)$$

5.2.2 Optimierung der Ringöffnung

Zur Optimierung der Ringöffnung von per-O-methylierten Cyclodextrinen wurde der Einfluss der Reaktionstemperatur untersucht und die Gesamtmenge an TiCl_4 sowie deren Konzentration durch schrittweise Zugabe variiert. Tab. 5-2 fasst die Ergebnisse zusammengefasst.

Um die Reaktion zu optimieren, wurde zunächst $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) eingesetzt und die Menge an TiCl_4 variiert. Wie zu erwarten war, nahm mit steigender Menge TiCl_4 außer der Ringöffnung auch der Kettenabbau zu, was sich in einer Abnahme des mittleren Polymerisationsgrades äußerte. So wurde bei Einsatz von 2 eq. TiCl_4 / $\beta\text{-CD}$ bei fast vollständiger Ringöffnung ($\text{R-Cl} = 98 \%$) ein Produkt mit einem DP von 4,7 erhalten (**76**), während mit 1 eq. TiCl_4 / $\beta\text{-CD}$ der mittlere Polymerisationsgrad bei einem Umsatz von 66 % mit 6,8 nahe an 7 heranreichte (**78**). Um den unerwünschten Kettenabbau weiter zugunsten der Ringöffnung zurückzudrängen, wurden 50 % der erforderlichen Menge an TiCl_4 erst nach halber Reaktionszeit, in der Regel nach etwa 24 h, zugegeben. Ein Vergleich zwischen Produkt **77** und **79** zeigt, dass dadurch unter nur geringer Abnahme des Umsatzgrades der mittlere Polymerisationsgrad von 5,3 auf 5,6 erhöht werden konnte.

5.2 Ringöffnung von permethylierten Cyclodextrinderivaten

Tab 5-2: Ringöffnung von Me₁₈-α-CD (**1**), Me₂₁-β-CD (**3**), (Me-d₃)₂₁-β-CD (**4**) sowie Me₂₄-γ-CD (**5**) mit TiCl₄ zu den oligomeren Glykosylchloriden **73** – **88** und deren Charakterisierung anhand des Gehaltes an Glykosylchloriden (R-Cl [%]), des mittleren Polymerisationsgrades (DP [AGU]) sowie des Gehalts an β-glykosidischen Bindungen (β [%]). Die Berechnungen erfolgten gemäß Gl. (19) – (21).

Prod.	Edukt	eq. TiCl ₄	T [°C]	t [h]	R-Cl [%]	DP [AGU]	β [%]
73	1	2 x 0,75	10	44	62	5,5	4,3
74	1	2 x 0,60	10	45	52	5,9	4,2
75	1	2 x 0,50	10	45	41	6,0	3,5
76	3	2,0	rt	24	98	4,7	5,5
77	3	1,5	rt	24	94	5,3	3,6
78	3	1,0	rt	24	66	6,8	1,4
79	3	2 x 0,75	rt	42	89	5,6	3,0
80	3	2 x 0,75	10	45	91	6,6	5,0
81	3	2 x 0,75	10	47	84	6,4	4,3
82	3	2 x 0,75	10	42	82	6,1	3,8
83	3	2 x 0,50	10	45	72	6,7	4,0
84	4	2 x 0,75	10	47	97	5,8	2,9
85	4	2 x 0,75	10	48	77	6,7	3,8
86	5	2 x 0,75	10	44	92	7,9	1,3
87	5	2 x 0,60	10	45	91	7,6	2,1
88	5	2 x 0,50	10	45	79	8,2	1,0

Einen größeren Effekt auf das Verhältnis zwischen Ringöffnung und Kettenabbau zeigte die Reaktionstemperatur. Durch eine Temperaturerniedrigung von Raumtemperatur (**79**) auf 10 °C und Verdopplung der Reaktionszeit auf etwa 42 h (**80**) konnte unter Verwendung von 2 x 0,75 eq. TiCl₄ / β-CD der mittlere DP von 5,6 auf 6,6 erhöht werden, während der Umsatzgrad nicht signifikant beeinflusst wurde. Während der Kettenabbau durch eine Herabsetzung der Temperatur zurückgedrängt werden konnte, scheint die Anomerisierung unter Bildung von β-glykosidischen Bindungen bei niedrigerer Temperatur begünstigt zu sein (**79** vs. **80** - **85**).

Die Produkte **80** – **82** und **84** – **85**, die unter gleichen Reaktionsbedingungen bei nur geringfügig verschiedener Reaktionszeit hergestellt wurden, variieren in ihrer Zusammensetzung. Die Reproduzierbarkeit könnte durch eine teilweise Hydrolyse von TiCl₄ beim Überführen oder durch Temperaturschwankungen während der Reaktion im Kühlschrank beeinflusst worden sein. Insbesondere Produkt **84** weicht ab. Auf Grund des hohen Umsatzgrades bei gleichzeitig geringem Polymerisationsgrad wird eine zu hohe Menge TiCl₄ vermutet. Dieser Ansatz wurde in die Tabelle aufgenommen, da das Produkt zur Polykondensation (Kapitel 6) eingesetzt wurde.

Die schon im Rahmen der Untersuchungen zur kationischen ringöffnenden Polymerisation beobachtete Reaktivitätszunahme mit steigender Ringgröße wurde auch bei der TiCl_4 -unterstützten Ringöffnung beobachtet. Während mit $\text{Me}_{18}\text{-}\alpha\text{-CD}$ (**1**) unter Verwendung von $2 \times 0,75 \text{ eq. TiCl}_4 / \text{CD}$ bei 10°C nur 62 % der Cyclodextrine geöffnet werden konnten (**73**), ließ sich der Gehalt an Glykosylchloriden mit $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) und $\text{Me}_{24}\text{-}\gamma\text{-CD}$ (**5**) auf 91 % (**80**) bzw. 92 % (**86**) erhöhen. Die aus sterischen Gründen gehinderte Spaltung von **1** führte dazu, dass das in der Lösung vorliegende TiCl_4 vermehrt bereits gebildete Glykosylchloride angreift und so zu einem stärkeren Kettenabbau führte. Das Glykosylchlorid **73** aus der Ringöffnung von **1** besaß einen mittleren DP von 5,5, entsprechend 92 % des theoretischen Wertes, während **86** (aus **5**) mit einem DP von 7,9 praktisch keinem Kettenabbau unterlag.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es gelungen ist, die Ringöffnung von per-O-methylierten Cyclodextrinderivaten so zu optimieren, dass unter Verwendung von 0,75 eq. TiCl_4 und einer Reaktionsführung bei 10°C 62 % bis 92 % der Cyclodextrine geöffnet werden konnten. Der Kettenabbau konnte soweit reduziert werden, dass der mittlere Polymerisationsgrad der Glykosylchloride $\geq 87\%$ des theoretischen Wertes entsprach. Der Gehalt an β -glykosidischen Bindungen betrug 1,3 – 5,0 %. Die besten Ergebnisse hinsichtlich des Umsatzgrades in Glykosylchloride, des mittleren Polymerisationsgrades als auch des Gehaltes an β -glykosidischen Bindungen wurden mit $\text{Me}_{24}\text{-}\gamma\text{-CD}$ (**5**) erreicht: Das mit einem Glykosylchlorid-Gehalt von 92 % und einem Gehalt an β -glykosidischen Bindungen von 1,3 % erhaltene Produkt besaß einen mittleren Polymerisationsgrad von 7,9 und war somit keinem signifikanten Kettenabbau unterworfen (**86**).

5.3 Ringöffnung von perethylierten Cyclodextrinen

Um die Anwendbarkeit dieser Methode auf andere per-O-alkylierte Cyclodextrinderivate zu prüfen, wurde per-O-ethyliertes Cyclodextrin ($\text{Et}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$, **7**) einer Ringöffnung unterworfen. Dieses Derivat weist eine gegenüber $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) deutlich höhere Lipophilie auf. Die glykosidischen Bindungen sollten durch den stärkeren + I-Effekt der Ethylgruppen einer Lewis-Säure-induzierten Spaltung besser zugänglich sein, werden jedoch durch die größeren Ethylgruppen stärker

abgeschirmt. Auf Grund der abweichenden Eigenschaften ist daher ein anderes Verhalten bei der Ringöffnung zu erwarten.

Die aus der Ringöffnung von $\text{Et}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**7**) erhaltenen Glykosylchloride wurden ebenfalls anhand ihrer ^1H -NMR-Spektren charakterisiert wie es in Kapitel 5.2.1 für methylierte Glykosylchloride beschrieben wurde. In Abb. 5-5 sind zwei Spektren abgebildet. $\text{Et}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**7**) war trotz der sterisch anspruchsvolleren Ethylgruppen offensichtlich einer Ringöffnung wesentlich besser zugänglich als $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) (Tab. 5-3), was auf den induktiven Effekt der Ethylgruppen zurückgeführt wird. Während mit $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) 1,5 eq. TiCl_4 / CD notwendig waren, um 90 % Ringöffnung zu erreichen, führten hier schon 1,0 eq. TiCl_4 / CD zur fast quantitativen Umsetzung des Cyclodextrins (Ansatz **91**). Eine höhere Reaktivität wurde allerdings auch beim Kettenabbau beobachtet, so dass selbst bei Einsatz von $2 \times 0,6$ eq. TiCl_4 bei 10°C nur ein DP von 5,5 erreicht werden konnte (**94**). Bei 0°C wurden 73 - 79 % des Cyclodextrins in die Glykosylchloride überführt, die unter diesen Bedingungen kaum weiter abgebaut wurden (**95** und **96**).

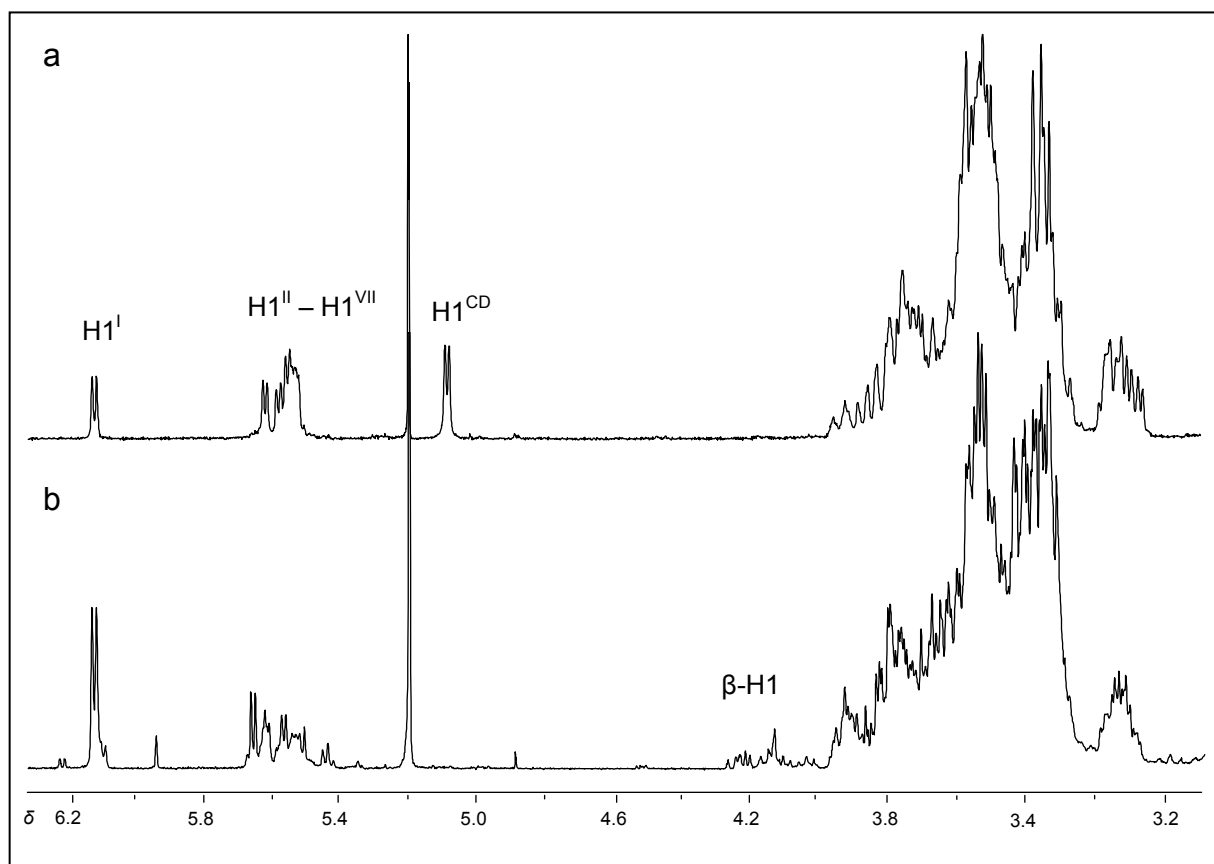


Abb. 5-5: ^1H -NMR-Spektren (CDCl_3) der Glykosylchloride aus der Spaltung von $\text{Et}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**7**) mit **a**) $2 \times 0,6$ eq. TiCl_4 / CD für 44h bei 0°C (Ansatz **95**) und **b**) mit 2 eq. TiCl_4 / CD für 44 h bei Raumtemperatur (Ansatz **89**)

Tab. 5-3: Ringöffnung von Et₂₁-β-CD (**7**) mit TiCl₄ zu den oligomeren Glykosylchloriden **89** - **96** und deren Charakterisierung anhand des Gehaltes an Glykosylchloriden (R-Cl [%]), des mittleren Polymerisationsgrades (DP [AGU]) sowie des Gehalts an β-glykosidischen Bindungen (β [%]). Die Berechnungen erfolgten gemäß Gl. (19) – (21)

Prod.	Edukt	eq. TiCl ₄	T [°C]	t [h]	R-Cl [%]	DP [AGU]	β [%]
89	7	2,00	rt	44	100	3,4	15,7
90		1,50	rt	44	100	4,1	10,5
91		1,00	rt	44	95	5,5	3,2
92		2 x 0,60	rt	44	94	5,5	3,1
93		2 x 0,50	rt	44	95	5,5	3,4
94		2 x 0,60	10	44	92	5,5	2,4
95		2 x 0,60	0	44	79	6,8	< 1
96		2 x 0,60	0	88	73	6,9	< 1

Während der Gehalt an β-glykosidischen Bindungen bei der Ringöffnung von Me-CDs nur moderat mit der Menge an eingesetztem TiCl₄ anstieg, wurde bei Et₂₁-β-CD (**7**) eine starke Zunahme bis zu 15,7 % in Gegenwart von 2 eq. TiCl₄ / CD beobachtet (Ansatz **89**).

Wie am Beispiel von Et₂₁-β-CD (**7**) gezeigt werden konnte, lassen sich auch per-O-ethylierte Cyclodextrine mit TiCl₄ zu oligomeren Glykosylchloriden öffnen. Auf Grund des + I-Effektes ist Et₂₁-β-CD (**7**) deutlich reaktiver als Me₂₁-β-CD (**3**) was sich in höheren Umsatzgraden und einem stärkeren Kettenabbau äußerte. Erst bei einer Reaktionsführung bei 0 °C konnte der Kettenabbau zufriedenstellend reduziert werden. Bei Einsatz von 2 x 0,6 eq. TiCl₄ wurden Glykosylchloride mit einem mittleren Polymerisationsgrad von 6,8 – 6,9 in Ausbeuten von 73 – 79 % erhalten.

5.4 Ringöffnung von geschützten Cyclodextrinderivaten

Um über die Polykondensation von oligomeren Glykosylchloriden zu blockartig methylierten / unsubstituierten Polysacchariden zu gelangen, müssen neben 2,3,6-O-methylierten Glykosylchloriden solche Derivate verfügbar sein, deren Schutzgruppen nach der Polykondensation wieder abgespalten werden können. In Kapitel 5.1 wurden bereits einige Methoden zur Ringöffnung vorgestellt, die jedoch nicht in einem Schritt zu bifunktionalen Bausteinen mit Schutzgruppen an den Positionen 2, 3 und 6 führen^[121-127]. Diese Strategien erfordern daher aufwändige Derivatisierungen, um am nicht-reduzierenden Ende eine unsubstituierte Hydroxylgruppe zu erhalten. Wäre es stattdessen möglich, reversibel geschützte Cyclodextrinderivate einer Ringöffnung mit TiCl_4 zu unterwerfen, könnten bifunktionale Bausteine in nur einem Reaktionsschritt erhalten werden. Eine solche Reaktion würde auch die Synthese anderer, komplexerer Glykostrukturen wie Sterne, Bürsten oder Dendrimere wesentlich vereinfachen.

5.4.1 Ringöffnung von peracetylierten und perbenzylierten Cyclodextrinen

Zunächst wurde per-O-acetyliertes β -Cyclodextrin ($\text{Ac}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$) eingesetzt. Die Zugabe von TiCl_4 zu einer Lösung von $\text{Ac}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ führte zu einer starken Dunkelfärbung der Reaktionslösung. Dünnschichtchromatographisch konnte jedoch selbst bei Einsatz von 10 eq. TiCl_4 / CD und Erwärmen auf 50 °C keine Reaktion beobachtet werden. Wie schon bei den Versuchen zur CROP sind als mögliche Gründe der deaktivierende Einfluss der Acylgruppen an Position 2 auf die glykosidische Bindung oder deren mögliche Komplexierung mit TiCl_4 zu nennen.

Als Alternative wurde daraufhin $\text{Bn}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**10**) eingesetzt, deren Schutzgruppen durch Hydrierung, zum Beispiel unter Verwendung von Pd/C, wieder entfernt werden können (Kapitel 4.7.3.1). Das MALDI-TOF-Massenspektrum des Produktes aus einem Ansatz mit 1,5 eq. TiCl_4 (Abb. 5-6a) zeigt ein Signalmuster mit $\Delta m/z$ 90, was auf eine partielle Debenzylierung hindeutet. Die Signale können Cyclodextrinderivaten mit 9 bis 21 Benzylgruppen zugeordnet werden. Als Haupt-

signale treten die der Na-Addukte auf, die von Signalen mit geringerer Intensität begleitet werden. Bei den Cyclodextrinen mit hohem Substitutionsgrad herrschen die K-Addukte ($[M+39]^+$) vor während mit abnehmendem Benzylierungsgrad andere Nebenprodukte dominieren (Abb. 5-6b). Da Bn-CDs wegen der auftretenden Debenzylierung nicht für die Ringöffnung mit TiCl_4 geeignet sind, wurden die Nebenprodukte nicht weiter untersucht.

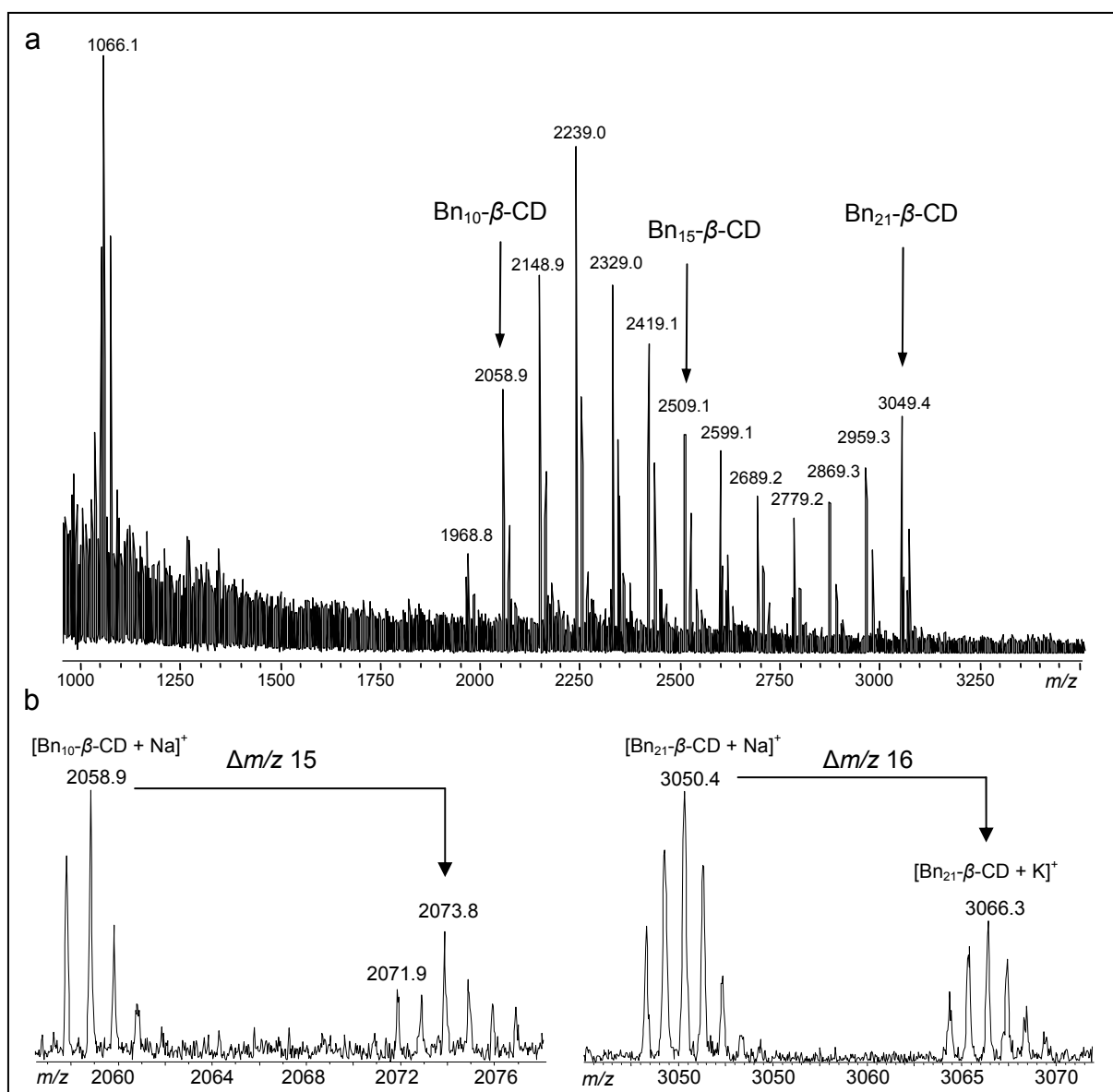


Abb. 5-6: **a**) MALDI-TOF-Massenspektrum des Produkts von Bn₂₁-β-CD (**10**) mit 1,5 eq. TiCl_4 / CD nach 46 h bei Raumtemperatur. Die angegebenen m/z -Werte entsprechen denen der Na-Addukte $[M+1+\text{Na}]^+$. **b**) Vergrößerter Bereich der Signale von Bn₁₀-β-CD und Bn₂₁-β-CD

5.4.2 Ringöffnung von perallylierten Cyclodextrinen

Als dritter Vertreter von geschützten Cyclodextrinderivaten, wurde per-O-allyliertes β -Cyclodextrin ($\text{All}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$, **8**) eingesetzt. Nach Reaktion mit TiCl_4 und Aufarbeitung konnte in den ^1H -NMR-Spektren ein für Glykosylchloride charakteristisches Dublett der Protonen $\alpha\text{-H1}^{\text{I}}$ bei δ 6,16 beobachtet werden (Abb. 5-7).

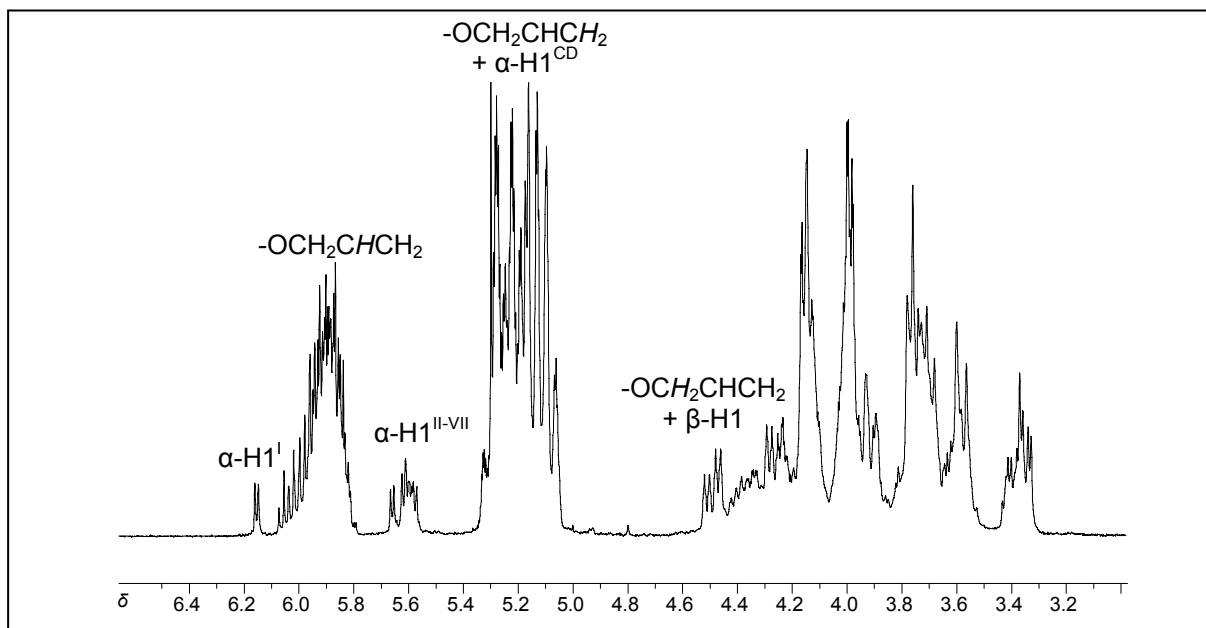


Abb. 5-7: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) der Glykosylchloride aus der Spaltung von $\text{All}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**8**) mit 2 x 0,6 eq. TiCl_4 / CD für 48h bei 10 °C (Ansatz **98**)

5.4.2.1 Charakterisierung der allylierte Glykosylchloride

Die Bestimmung des Gehalts an Glykosylchloriden R-Cl [%] und des mittleren Polymerisationsgrades DP [AGU] war anhand der ^1H -NMR-Spektren, wie für 2,3,6-O-methylierte und 2,3,6-O-ethylierte Glykosylchloride durchgeführt, nicht möglich, da die Signale der Allylsubstituenten die der Protonen $\alpha\text{-H1}^{\text{CD}}$ von $\text{All}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**8**) und die der Protonen $\beta\text{-H1}$ (an einer β -glykosidischen Bindung) überlagern.

Als Alternative zur ^1H -NMR-Spektroskopie wurde ein Verfahren zur Charakterisierung der aus der Ringöffnung von All-CDs erhaltenen Rohprodukte per HPLC-ELSD (ELSD: Evaporative Light Scattering Detection, Verdampfungslichtstreuung) entwickelt (Abb. 5-8). Für die Untersuchung wurden die reaktiven

Glykosylchloride zunächst in die Methylglykoside überführt. Diese durch Rühren in 0,1 M methanolischer Salzsäure bei Raumtemperatur durchzuführende Umsetzung wurde gewählt, um eine unkontrollierte Solvolyse während der Messung zu vermeiden. Im Gegensatz zu den 2,3,6-O-methylierten Verbindungen reichte das Lösen in Methanol unter neutralen Bedingungen nicht aus, um eine quantitative Umsetzung zu erreichen.

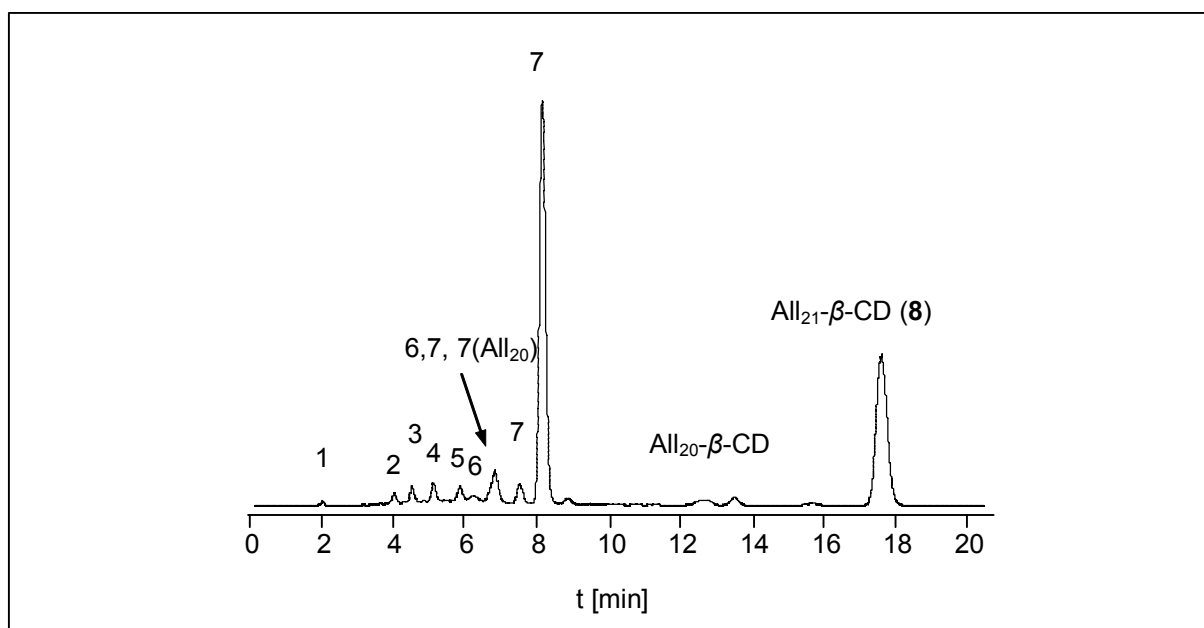


Abb. 5-8: HPLC-Chromatogramm von 2,3,6-O-allylierten Methylmaltooligosacchariden aus der Ringöffnung von All₂₁-β-CD (8) mit 2 x 0,6 eq. TiCl₄ / CD bei Raumtemperatur und anschließender Behandlung mit 0,1 M methanolischer Salzsäure bei Raumtemperatur. Die Trennung erfolgte an einer Phenomenex Gemini 5 μm RP 18 Säule mit 0,8 mL/min Methanol. Detektor: ELSD. Die Zahlen über den Peaks repräsentieren den Polymerisationsgrad.

Die Auftrennung nach dem Polymerisationsgrad wurde mit Methanol als Eluent an einer phenomenex Gemini 5 μm RP 18 Säule durchgeführt. Die Zuordnung der Signale erfolgte per LC-ESI-MS. Für die Methylglykoside mit einem Polymerisationsgrad zwischen 1 und 5 wurde jeweils ein Signal erhalten. Zwei Signale konnten Hexasacchariden zugeordnet werden, von denen das mit höherer Retentionszeit durch Heptasaccharide mit 20 und 21 Allylgruppen überlagert war. Offensichtlich kam es während der Ringöffnungsreaktion in geringem Maß zu einer Deallylierung. Die dadurch entstandene Hydroxylgruppe erhöht die Hydrophilie und führte zu einer früheren Elution. Solche Nebenprodukte wurden auch bei den Cyclodextrinen (Rt = 12 – 14 min) beobachtet. Dem ersten Peak, der Heptasaccharide enthält, folgte ein zweiter, bevor mit einer Retentionszeit von 8 min das

gewünschte Ringöffnungsprodukt eluierte. Die Auftrennung der 2,3,6-per-O-allylierten Hexa- und Heptasaccharide in mehrere Signale wurde wahrscheinlich durch eine Trennung der α - und β -Methylglykoside und / oder von Isomeren mit einer internen β -glykosidischen Bindung hervorgerufen. Die Ausgangssubstanz All₂₁- β -CD (**8**) eluierte aufgrund der geringeren Polarität erst nach 17,8 min.

Die Auftrennung nach dem Polymerisationsgrad ermöglichte die Berechnung des Gehaltes an Glykosylchloriden ($R\text{-Cl}_{\text{HPLC}}$ [%]) aus den Flächen $A(\text{DP}_x)$ aller oligomeren Methylglykoside mit $\text{DP } x$ und denen der Cyclodextrine $A(\text{All-CD})$ nach Gl. (22). Wie auch $R\text{-Cl}$ [%] aus den NMR-Spektren der 2,3,6-O-methylierten und -ethylierten Glykosylchloride, entspricht $R\text{-Cl}_{\text{HPLC}}$ [%] dem Anteil an AGUs, die in Glykosylchloriden vorliegen. Um die Stoffmengenanteile der einzelnen Oligomere $\text{Mol}\%(\text{DP}_x)$ und den durchschnittlichen Polymerisationsgrad DP_{HPLC} gemäß Gl. (23) und (24) berechnen zu können, müssen die Flächen $A(\text{DP}_x)$ durch den jeweiligen Polymerisationsgrad geteilt werden. Die so erhaltenen korrigierten Flächen $A(\text{DP}_{x\text{kor}})$ sind ein Maß für die Stoffmenge der Glykosylchloride, während die Flächen $A(\text{DP}_x)$ mit der Stoffmenge an glcp-All_3 -Einheiten korrelieren. Für das Signal bei 6,8 min wurde für die Berechnungen ein Polymerisationsgrad von 6 zugrunde gelegt, da es sich bei den Hexasacchariden um den Hauptbestandteil handelte. Die Berechnung des Gehaltes an internen β -glykosidischen Bindungen ist nicht möglich.

$$R\text{-Cl}_{\text{HPLC}} = \frac{100 \cdot \sum_{x=1}^n A(\text{DP}_x)}{A(\text{All-CD}) + \sum_{x=1}^n A(\text{DP}_x)} \quad (22)$$

$$\text{DP}_{\text{HPLC}} = \frac{\sum_{x=1}^n ((A(\text{DP}_{x\text{kor}}) \cdot \text{DP}_x))}{\sum_{x=1}^n (A(\text{DP}_{x\text{kor}}))} \quad (23)$$

mit $A(\text{DP}_{x\text{kor}}) = \frac{A(\text{DP}_x)}{\text{DP}_x}$

$$\text{Mol}\%(\text{DP}_x) = \frac{100 \cdot A(\text{DP}_{x\text{kor}})}{A(\text{All-CD}_{\text{kor}}) + \sum_{x=1}^n A(\text{DP}_{x\text{kor}})} \quad (24)$$

5.4.2.2 Optimierung der Ringöffnung

Tab. 5-4 gibt eine Übersicht über die durchgeführten Versuche, die mit Ausnahme von Ansatz **101** mit 2 x 0,6 eq. TiCl_4 / CD durchgeführt wurden. Höhere Mengen an TiCl_4 führten zu einem verstärkten Kettenabbau und dadurch zu geringen mittleren Polymerisationsgraden der Produkte. Bei Raumtemperatur wurden, ausgehend von $\text{All}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**8**), 63 % Glykosylchloride mit einem mittleren DP von 5,5 erhalten (**97**). Der DP ließ sich durch Absenkung der Temperatur auf 10 °C auf 6,0 – 6,2 erhöhen, ohne dass sich der Umsatz verringerte (**98**, **99**). Bezogen auf die gewünschten Maltoheptaosylchloride konnte die Ausbeute von 42 % auf 46 – 53 % erhöht werden. Wurde die Temperatur auf 0 °C erniedrigt, nahm die Ringöffnungsreaktion drastisch ab, so dass mit 2 x 0,6 eq. TiCl_4 nur 16 % (**100**) und mit 2 x 0,75 eq. TiCl_4 26 % der Cyclodextrine geöffnet wurden (**101**). Der unter diesen Bedingungen erzielte mittlere DP betrug bei beiden Produkten 6,3. Eine Reaktionsführung unter 10 °C brachte somit keine Verbesserung.

Vergleichbare Ergebnisse wurden auch mit $\text{All}_{24}\text{-}\gamma\text{-CD}$ (**9**) erhalten. Die Ringöffnung mit 2 x 0,6 eq. TiCl_4 / CD bei 10 °C lieferte ein Produkt mit einem DP von 7,3 bei moderatem Umsatz von etwa 50 % und einer Ausbeute an Malto-octaosylchloriden von 43 % (**102**).

Tab 5-4: Ringöffnung von $\text{All}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**8**) sowie $\text{All}_{24}\text{-}\gamma\text{-CD}$ (**9**) mit TiCl_4 zu oligomeren Glykosylchloriden **97** - **102** und deren Charakterisierung anhand des durchschnittlichen Polymerisationsgrades (DP_{HPLC}), des Gehaltes an Glykosylchloriden ($\text{R-Cl}_{\text{HPLC}}$) und des molaren Anteils an Glykosylchloriden ($\text{Mol\%}(\text{DPx})$) mit DP 7 für **97** - **102** und 8 für **103** nach Gl. (22) – (24)

Prod.	Edukt	eq. TiCl_4	T [°C]	t [h]	DP_{HPLC} [AGU]	$\text{R-Cl}_{\text{HPLC}}$ [%]	$\text{Mol\%}(\text{DPx})$
97	8	2 x 0,60	rt	45	5,5	63	42
98	8	2 x 0,60	10	48	6,2	65	53
99	8	2 x 0,60	10	45	6,0	62	46
100	8	2 x 0,60	0	87	6,3	16	15
101	8	2 x 0,75	0	87	6,3	26	24
102	9	2 x 0,60	10	18	7,3	53	43

Wie diese Versuche zeigen, konnten auf Grund eines verstärkten Kettenabbaus die mit Me-CDs und $\text{Et}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**7**) erreichten Umsatzgrade bei einem mittleren Polymerisationsgrad von ≥ 90 % des theoretischen Wertes mit $\text{All}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**8**) und $\text{All}_{24}\text{-}\gamma\text{-CD}$ (**9**) nicht erreicht werden. Die besten Ergebnisse wurden mit 2 x 0,6 eq. TiCl_4 / CD bei 10 °C erzielt. Unter diesen Bedingungen

wurden 53 – 65 % der Cyclodextrine geöffnet. Trotzdem stellt diese Reaktion eine interessante Alternative zu den bisher bekannten mehrstufigen Synthesewegen von reversibel geschützten bifunktionalen Oligosacchariden dar, da die Ringöffnung und die Bildung eines unsubstituierten nicht-reduzierenden Endes in nur einem Schritt erreicht werden.

5.5 Mechanistische Aspekte

TiCl₄ hat bereits mehrmals Anwendung in der Kohlenhydratchemie gefunden. Bei β -Alkylglucosiden bewirkt die Zugabe einer äquimolaren Menge TiCl₄ die Anomerisierung zu α -Alkylglucosiden in Ausbeuten von über 90 % [130, 131, 132, 133, 134, 135].

Durch Isomerisierung eines Gemisches aus Methyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid mit einer ¹⁴C-markierten Methylgruppe und dem entsprechenden unmarkierten β -L-Glucopyranosid mit TiCl₄ konnte bewiesen werden, dass diese Anomerisierung im Gegensatz zu den bei der CROP verwendeten Lewis-Säuren nicht über die Spaltung der *exo*-glykosidischen Bindung abläuft sondern intramolekularer Natur ist und somit eine andere als ausschließlich am *exo*-cyclischen Sauerstoff-Atom stattfindende Wechselwirkung mit TiCl₄ vorherrscht^[132].

Mehrere Vorschläge für Komplexierungen wurden diskutiert, die zur Anomerisierung unter Öffnung der *endo*-glykosidischen Bindung führen. Lemieux *et al.*, die die oben genannte Arbeit durchführten, postulierten eine Komplexierung von TiCl₄ durch das *endo*-cyclische Sauerstoffatom, Ringöffnung unter Ausbildung eines nicht-cyclischen Carboxonium-Ions und Ringschluss nach Rotation der C¹-C²-Bindung zum α -Anomer.

Da TiCl₄ in der Lage ist, mehrere Liganden koordinativ zu binden, ist auch eine Chelatisierung von TiCl₄ mit mehreren Sauerstoffatomen möglich. Eine simultane Komplexierung zu den beiden glykosidischen Sauerstoffatomen (Abb. 5-9, Weg I) favorisieren Lee *et al.*^[134], während Koto *et al.*^[133] und Mukaiyama *et al.*^[135] eine Koordination mit dem *endo*-cyclischen Sauerstoffatom und der Methoxygruppe an Position 6 annehmen (Abb. 5-9, Weg II). Koto *et al.* fanden erhebliche Unterschiede der Reaktivität in Abhängigkeit vom Substituenten an Position 6 (Ac << Bn < Me) und schlossen daraus auf eine Beteiligung dieser Position an der Anomerisierungs-

reaktion. Entsprechende Desoxyzucker ($R-C^6H_2-CH_3$ und $R-C^6H_3$) führten zu einer ebenfalls deutlich geringeren Isomerisierung. Die hohe α -Selektivität wurde von Mukaiyama *et al.* auf eine zusätzliche Chelatisierung zum *exo*-cyclischen und dem Sauerstoffatom an Position 2 zurückgeführt (Abb. 5-9, Weg II). Unter Verwendung von $MgBr_2 \cdot Et_2O$ konnte die Menge an $TiCl_4$ auf 10 mol% und dadurch Neben-

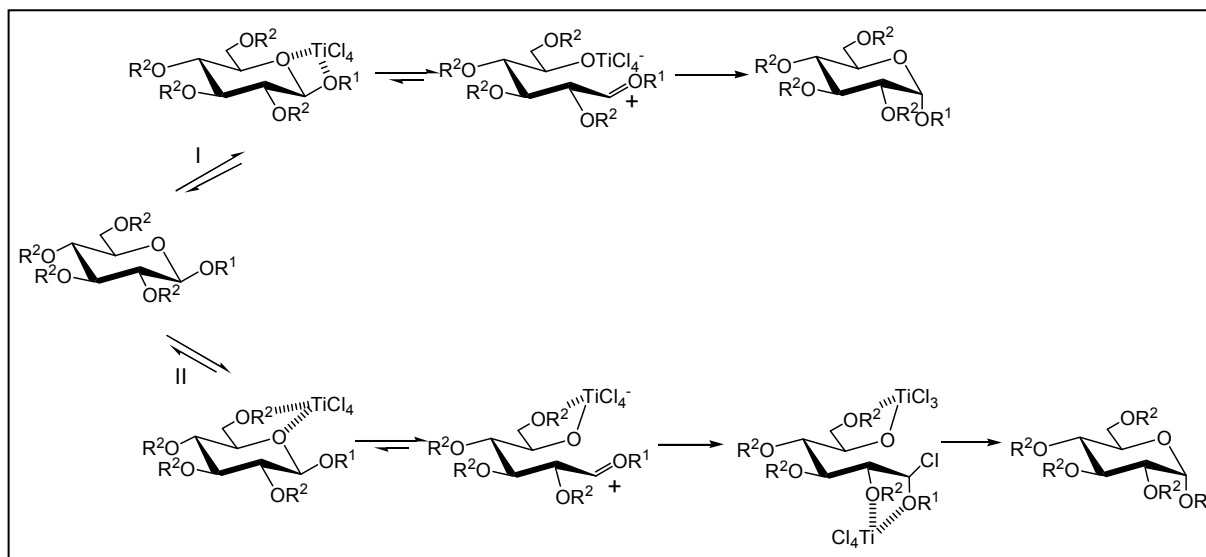


Abb. 5-9: Vorgeschlagene Mechanismen der Anomerisierung von β -Alkylglykosiden über Chelatisierung von $TiCl_4$. R^1 = Acyl- oder Alkyl, R^2 = Alkyl-Gruppe^[130-135]

reaktionen drastisch reduziert werden.

Im Gegensatz zu den Methylglucosiden wird bei Penta-O-acetyl- β -D-glucose oder Penta-O-benzoyl- β -D-glucose in Gegenwart von $TiCl_4$ die Bildung der entsprechenden α -Glucosylchloride beobachtet (Abb. 5-10). Diese Reaktion wurde erstmals von Pascu beschrieben^[136]. Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus wurden von Csürös *et al.* mittels IR-Spektroskopie der ausgefällten $TiCl_4$ -Komplexe durchgeführt^[137]. Sie konnten zeigen, dass ausgehend von Penta-O-benzoyl- β -D-glucose im ersten Schritt durch Ligandenaustausch Benzoyloxytitantrichlorid ($BzOTiCl_3$) und 2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- β -D-glucosylchlorid entstehen. Erst in einem zweiten Schritt findet die Anomerisierung, wahrscheinlich unter Beteiligung von $BzOTiCl_3$, statt. Die Untersuchungen an Mischestern deuten darauf hin, dass bei β -konfigurierten Estern $TiCl_4$ vorwiegend, wenn nicht sogar ausschließlich, mit den Acylgruppen an Position 1 wechselwirkt.

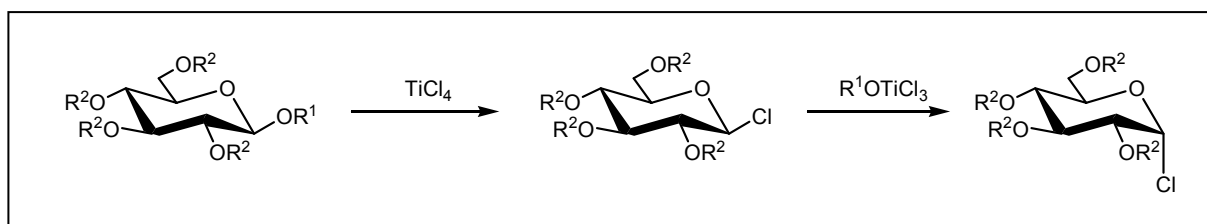


Abb. 5-10: Darstellung von α -Glucosylchloriden mit TiCl_4 . $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Ac}$ oder Bz ^[136,137].

5.5.1 Mechanistische Untersuchungen zur Ringöffnung

Während monomere α -Alkylglykoside in Gegenwart von TiCl_4 nur in geringem Ausmaß eine Anomerisierung eingehen ^[130-135], werden die in Cyclodextrinen α -glykosidisch gebundenen Glucosebausteine bei Ringöffnung zu den α -Glykosylchloriden umgesetzt, wie es bisher nur für β -Glucoseacetate und -benzoate bekannt war ^[136,137]. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass bei der Ringöffnung von Cyclodextrinen andere Komplexierungs-Mechanismen auftreten, die zu dem besonderen Verhalten führen. Im Gegensatz zu den monomeren β -Alkylglucosiden können für den Fall der Spaltung einer glykosidischen Bindung im Cyclodextrin-Molekül auch Komplexierungen mit den Sauerstoffatomen der als Aglycon aufzufassenden Glucoseeinheit Y auftreten (Abb. 5-11). Dieses trifft insbesondere auf die Sauerstoffatome an Position 3 und 6 zu. Das anschließend intermediär entstehende Carboxoniumion wird durch Chlorid-Transfer stabilisiert, so dass es einer Transglykosylierung nicht mehr zur Verfügung steht. Es ist anzunehmen, dass die Dissoziation der Ti-Cl-Bindung durch Komplexierung mit weiteren Sauerstoffatomen erheblich erleichtert wird.

Eine Komplexierung zu den Sauerstoffatomen an den Positionen 2 oder 6 der Glucose-Einheit X, wie sie für die Anomerisierung von β -Alkylglucosiden postuliert wurde (Abb. 5-9), ist, gerade in Anbetracht der Bildung von β -glykosidischen Bindungen, während der Ringöffnung nicht auszuschließen, spielt aber auf Grund der räumlichen Anordnung wahrscheinlich nur eine untergeordnete Rolle. Die Tatsache, dass β -glykosidische Bindungen nur in den oligomeren Glykosylchloriden, nicht aber in den als Ausgangsprodukten verwendeten Cyclodextrinen beobachtet werden konnten, kann als Ergebnis einer unterschiedlichen Komplexierung gedeutet werden oder aber auf die Spannung des CD-Ringes zurückzuführen sein, die eine

Recyclisierung erschwert. Als Argument gegen die zweite Annahme kann die bei der kationischen Ringöffnungspolymerisation mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ beobachtete Bildung von $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}^{6\alpha 1\beta}$ sprechen (siehe Kapitel 4.4.1.1). Jedoch soll in diesem Zusammenhang nochmals daran erinnert werden, dass TiCl_4 im Gegensatz zu $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in der Lage ist, durch Komplexbildung bis zu 6 Liganden zu binden und dadurch andere Komplexbildungseigenschaften aufweist.

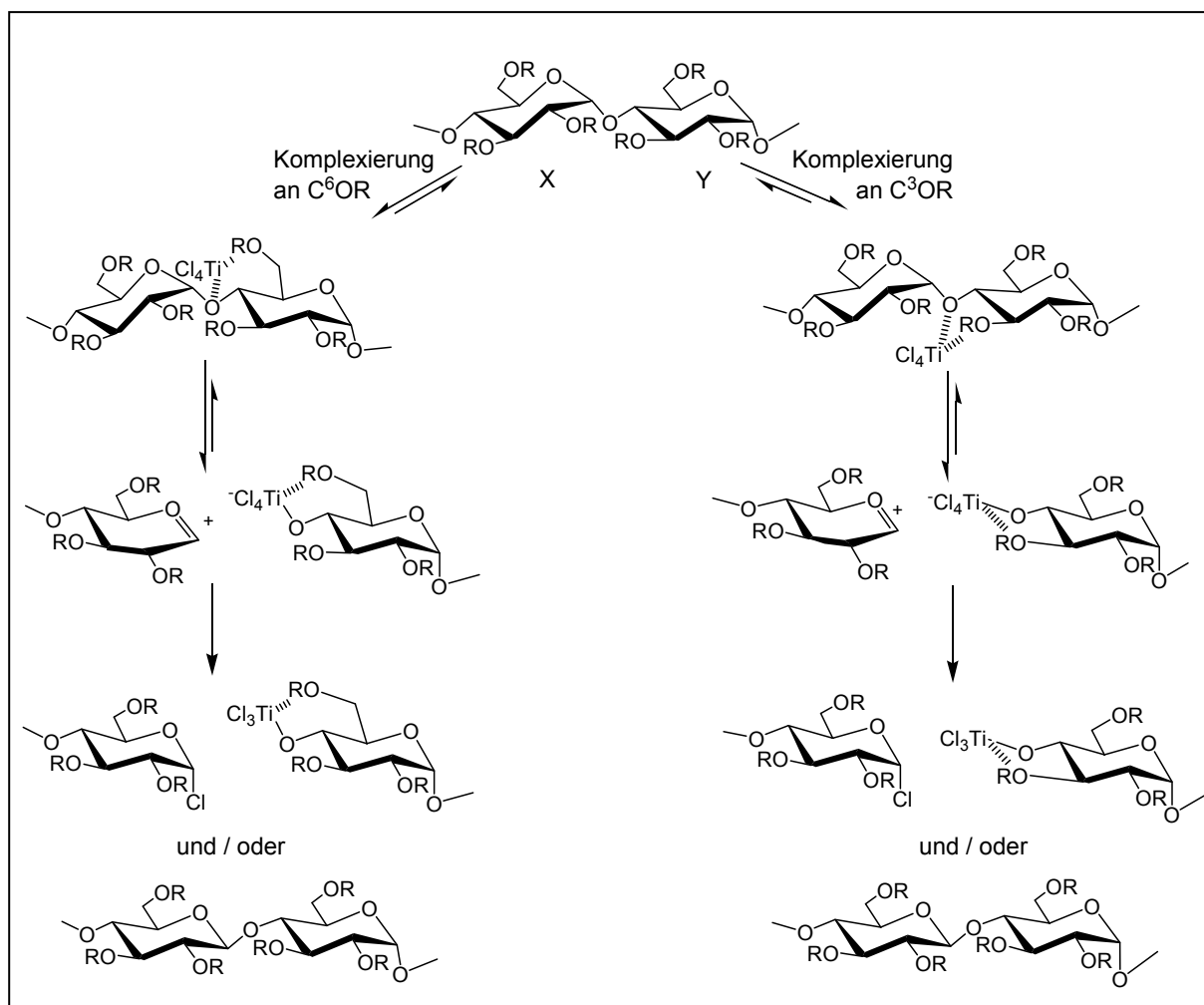


Abb. 5-11: Chelatisierung von TiCl_4 mit Oligosacchariden unter Beteiligung von O^6R und O^3R der als Aglycon fungierenden Glucose-Einheit Y und möglicher Mechanismus der Glykosidspaltung zu Glykosylchloriden und der Anomerisierung.

Um Informationen über die Art der Komplexbildung zu erhalten, wurde der Komplex aus $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) mit 0,8 eq. TiCl_4 per NMR-Spektroskopie untersucht. Die Versuche wurden in CDCl_3 durchgeführt, da bei CD_2Cl_2 nach Trocknung mit CaH_2 eine milchige Trübung bei Zugabe von TiCl_4 auftrat. Die Messungen wurden bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt, um eine Ringöffnung zu vermeiden. Abb. 5-12 zeigt die ^1H -NMR-Spektren von $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**), dem Komplex mit 0,8 eq. TiCl_4 und dessen HSQC-

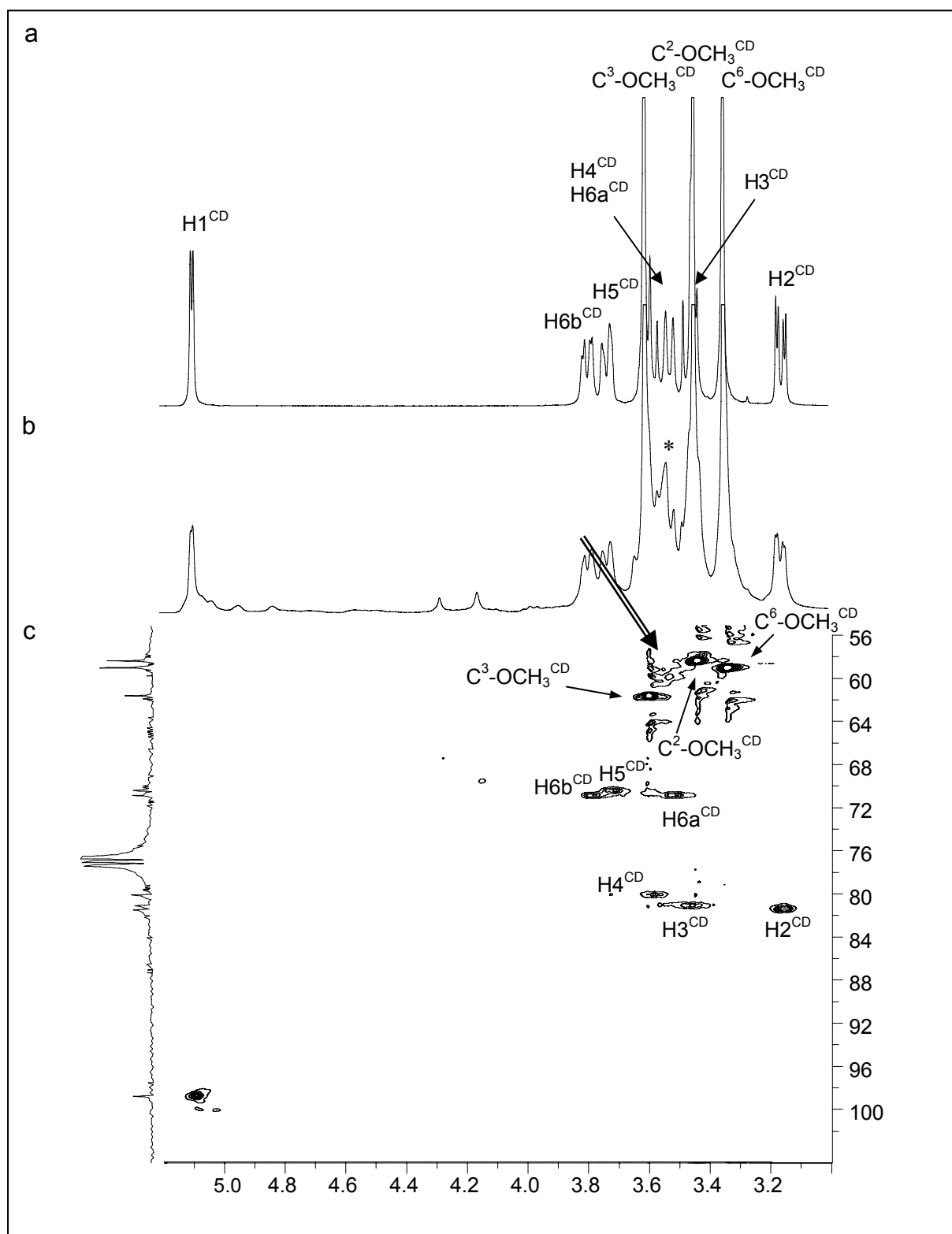


Abb. 5-12: ^1H -NMR-Spektren von **a)** $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**), **b)** $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}\cdot 0,8 \text{ TiCl}_4$ und **c)** HSQC-Spektrum von $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}\cdot 0,8 \text{ TiCl}_4$ in CDCl_3 , Messtemperatur: -30°C

Spektrum. Wie man auf den ersten Blick erkennen kann, sind die Signale nach Zugabe von TiCl_4 stark verbreitert, was auf eine durch Verbrückung entstehende supramolekulare Struktur zurückgeführt werden kann oder aber auch das Ergebnis

einer sehr flexiblen, dynamischen Wechselwirkung zwischen TiCl_4 und der Vielzahl an Sauerstoffatomen sein.

Die chemischen Verschiebungen der einzelnen Signale des Komplexes $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}\cdot 0,8 \text{ TiCl}_4$ (H1^{CD} (δ 5,098), H2^{CD} (δ 3,164), H5^{CD} (δ 3,734), H6b^{CD} (δ 3,794), $\text{C}^2\text{OCH}_3^{\text{CD}}$ (δ 3,449), $\text{C}^3\text{OCH}_3^{\text{CD}}$ (δ 3,609) und $\text{C}^6\text{OCH}_3^{\text{CD}}$ (δ 3,449)) zeigten gegenüber denen des Cyclodextrins nur sehr geringe Unterschiede. Das gleiche trifft für die Protonen H3^{CD} (δ 3,440), H4^{CD} (δ 3,568) und H6a^{CD} (δ 3,492) zu, deren chemische Verschiebungen aus dem HSQC-Spektrum abgeschätzt wurden. Die größten Veränderungen wurden für H2^{CD} mit $\Delta\delta +0,007$ sowie H1^{CD} mit $\Delta\delta +0,004$ beobachtet und könnten auf eine schwache Entschirmung, hervorgerufen durch Wechselwirkungen mit TiCl_4 , zurückgeführt werden.

Zusätzlich zur Signalverbreiterung sind einige neue Signale erkennbar, von denen das intensivste im ^1H -NMR-Spektrum bei δ 3,535 zu beobachten ist (Abb. 5-12, markiert mit *). Der dazugehörige Kreuzpeak im HSQC-Spektrum befindet sich im Bereich der Methoxysignale und deutet, wenn bei Komplexierung eine Tieffeldverschiebung angenommen wird, auf Komplexierung zu C^2OCH_3 hin.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die beobachteten Tieffeldverschiebungen der Signale H2^{CD} und H1^{CD} sowie das neue C^2OCH_3 zugeschriebene Signal auf eine Komplexierung unter Beteiligung des exoglykosidischen Sauerstoffatoms sowie C^2OCH_3 hindeutet, die wahrscheinlich jedoch nicht zur Ringöffnung führt. Anderenfalls würde die Glykosylchlorid-Bildung wahrscheinlich auch bei Alkylglykosiden zu beobachten sein. Erst eine Umkomplexierung unter Beteiligung der als Aglycon aufzufassenden glcp-Me_3 -Einheit könnte die Ringöffnung auslösen. Dafür spricht weiterhin die relativ geringe Reaktionsgeschwindigkeit. Die daran beteiligten Gruppen konnten durch die durchgeführten Untersuchungen nicht erkannt werden.

6 Oligomere Glykosylchloride als bifunktionale Bausteine

6.1 Allgemeines

Der direkteste Weg, aus den oligomeren Glykosylchloriden lineare Polymere zu synthetisieren, ist die Polykondensation in Gegenwart von halophilen Verbindungen wie Silber und Quecksilbersalzen. In dieser Reaktion fungieren die bifunktionalen Bausteine gleichzeitig als Glykosyldonoren und -akzeptoren. Werden 2,3,6-O-methylierte und 2,3,6-O-allylierte Glykosylchloride eingesetzt, sollten nach einer Deallylierung des Produktes die gewünschten $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp}-(\text{OH})_3$ -Polymere zugänglich sein.

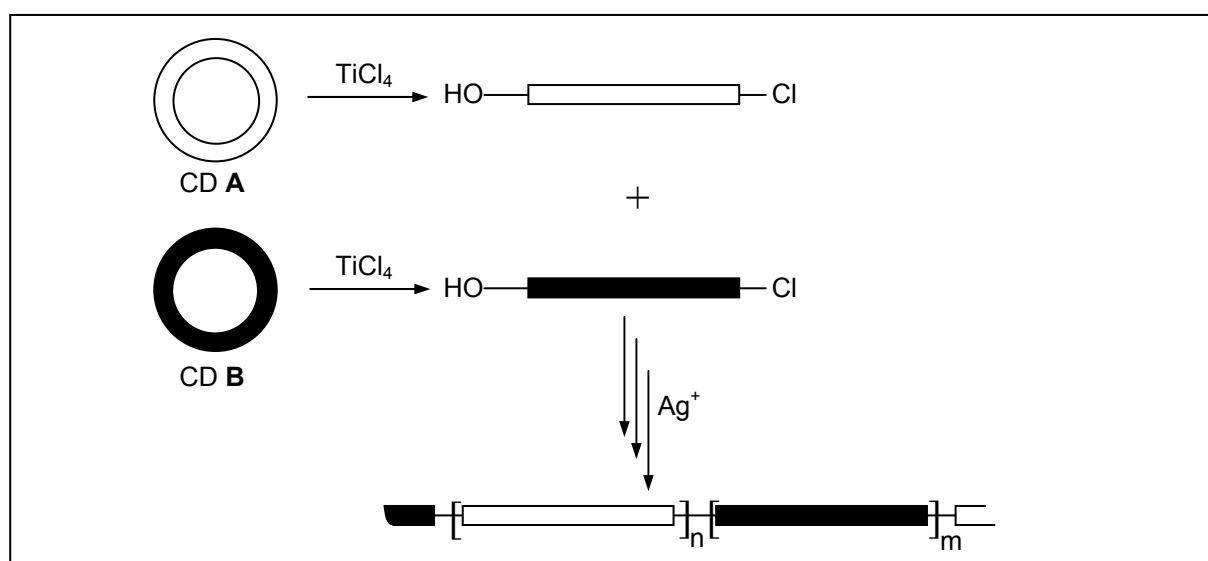


Abb. 6-1: Schematische Darstellung der Ringöffnung von Cyclodextrinderivaten mit TiCl_4 und Polykondensation der Glykosylchloride zu Blockcopolymeren in Gegenwart von Ag^+ . CD **A** = Me-CD, CD **B** = All-CD

Der Einsatz von Glykosylchloriden als Glykosyldonoren ist schon seit langem bekannt. Im Jahre 1901 berichteten Koenigs und Knorr erstmals über ihre Verwendung zur Glykosylierung von niedermolekularen Alkoholen in Gegenwart von Silber-Salzen (Koenigs-Knorr-Reaktion, Abb. 6-2)^[138]. Neben den klassischen, unlöslichen Salzen Ag_2O sowie Ag_2CO_3 haben sich in organischen Lösungsmitteln lösliche Silber-Salze wie AgOTf oder AgClO_4 etabliert^[139]. Das Spektrum der

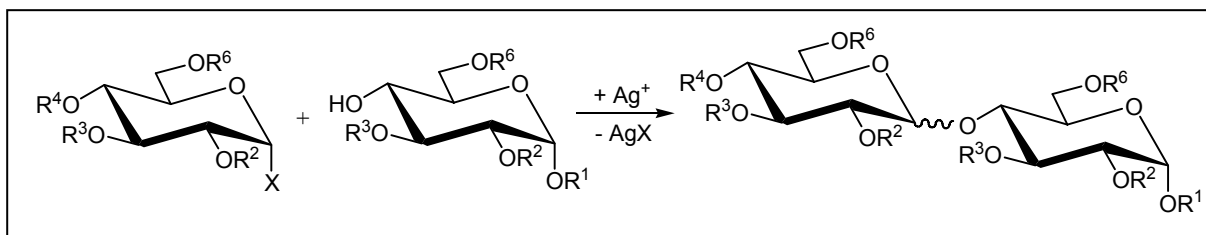


Abb. 6-2: Koenigs-Knorr-Reaktion: Darstellung von Glucosiden aus α -Glucosylhalogeniden und einem Alkohol R^2 -OH in Gegenwart von Ag^+ -Ionen am Beispiel einer Glykosylierung zwischen zwei Monosacchariden

halophilen Katalysatoren wurde von Helferich um die Quecksilbersalze $HgBr_2$ und $Hg(CN)_2$ erweitert^[140]. Wegen der Instabilität von Glykosylhalogeniden, insbesondere der Bromide, die nach ihrer Synthese meist *in situ* einer Glykosylierung unterworfen werden, sind eine Vielzahl weiterer Glykosyldonoren wie Trichloracetimide, Alkyl- und Arylthioglykoside entwickelt worden. Sie ergänzen das Spektrum der zur Verfügung stehenden Glykosyldonoren, ohne jedoch Glykosylhalogenide bisher verdrängt zu haben. Die Reaktivität der Glykosylhalogenide und die Stereoselektivität der Glykosylierungsreaktion hängen in erheblichem Maße vom Vorhandensein dirigierender Substituenten wie Acetylgruppen an Position 2 sowie dem Katalysator und dem Lösungsmittel ab^[141]. Methylgruppen und Allylgruppen an C^2 zeigen keine Nachbarschaftsgruppen-Effekte, so dass die neuverknüpften Bindungen in den Polysacchariden α - und β -konfiguriert vorliegen, Nachbarschaftsgruppen-aktive Acylgruppen würden über den intermediär gebildeten Orthoester bevorzugt in β -Position dirigieren.

6.2 Polykondensation von oligomeren Glykosylchloriden

Für die Polykondensation zur Darstellung von Blockcopolymeren wurde als Halophil Silbertrifluormethansulfonat ($AgOTf$) und als Lösungsmittel Dichlormethan / Toluol gewählt. Toluol diente als Lösungsmittel für $AgOTf$. Die Reaktionen wurden im Temperaturbereich von $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Die Beschreibung der Ansätze erfolgt durch den Anteil an $glcp$ - Me_3 -Einheiten ($\text{Mol}\%(\text{glcp}-Me_3)^{R-Cl} [\%]$) bezogen auf die Gesamtheit aller AGUs, die im Reaktionsansatz in Glykosylchloriden gebunden vorliegen sowie durch die Menge an $AgOTf$ pro Glykosylchlorid (eq. $AgOTf$) und die Temperaturführung.

Zur Berechnung von $\text{Mol\%}(\text{glcp-Me}_3)^{\text{R-Cl}}$ wurde zunächst die Stoffmenge an AGUs, die in Glykosylchloriden vorliegt ($n(\text{AGU})^{\text{R-Cl}}$) für jedes Edukt nach Gl. (25) bestimmt. Dazu wurden neben der Einwaage (m) der Gehalt an Glykosylchloriden R-Cl [%] und die molare Masse der jeweiligen AGU berücksichtigt. Nur diese AGUs können in das Polymer eingebaut werden und beeinflussen somit deren Zusammensetzung. Die aus Gl. (25) für die Edukte 1 und 2 erhaltenen Werte wurden in Gl. (26) eingesetzt. Der Anteil an den entsprechenden $\text{glcp}-(\text{Me-}d_3)_3$ -Einheiten ergibt sich aus der Differenz zu 100 %.

$$n(\text{AGU})^{\text{R-Cl}} = \frac{m \cdot \text{R-Cl} [\%]}{M(\text{AGU}) \cdot 100} \quad (25)$$

$$\text{Mol\%}(\text{glcp-Me}_3)^{\text{R-Cl}} = \frac{100 \cdot n(\text{glcp-Me}_3)^{\text{R-Cl}}}{n(\text{glcp-Me}_3)^{\text{R-Cl}} + n(\text{AGU2})^{\text{R-Cl}}} \quad (26)$$

Die so durchgeführten Berechnungen sind nicht exakt, da die Endgruppen der Glykosylchloride, in der Summe ein Molekül HCl ($M = 36 \text{ g/mol}$) pro Oligomer, vernachlässigt wurden. Auf Grund des hohen Molekulargewichtes der Oligosaccharide verglichen mit dem von HCl sind die Abweichungen jedoch gering.

6.2.1 Synthese von $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp}-(\text{Me-}d_3)_3$ -Polymeren

Zunächst wurden als Modellsubstanzen 2,3,6-O-methylierte und 2,3,6-O-deuteromethylierte Glykosylchloride gewählt und einer Polykondensation mit AgOTf unterworfen. In Tab. 6-1 sind für die hergestellten $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp}-(\text{Me-}d_3)_3$ -Polymere **103** und **104** die Ausgangsprodukte und eingesetzten Mengen aufgeführt. Die Charakterisierung der Ausgangsprodukte ist Tab. 5-2 zu entnehmen. In Tab. 6-1 sind die Reaktionsbedingungen der Polykondensation sowie die Charakterisierung der Produkte angegeben.

Tab. 6-1: Polykondensation von 2,3,6-O-methylierten Glykosylchloriden **80** und **81** mit 2,3,6-O-deuteromethylierten Glykosylchloriden **85** und **84** zu den Polymeren **103** und **104** in Gegenwart von AgOTf. m [mg]: Einwaagen der Edukte; Mol%(glcp-Me₃)^{R-Cl}: Stoffmengenanteil an glcp-Me₃-Einheiten, die in Glykosylchloriden vorliegen (siehe Text); eq. AgOTf: Äquivalente AgOTf pro Glykosylchlorid; T-Progr.: Temperaturverlauf während der Reaktion; DP: mittlerer Polymerisationsgrad; BL^{0,1MeOH}: mittlere Blocklänge, berechnet nach Partialmethanolyse.

Nr.	Edukte		Reaktionsbedingungen			Charakterisierung		
	Nr.	m [mg]	Mol% (glcp-Me ₃) ^{R-Cl}	eq. AgOTf	T-Progr.	DP	BL ^{0,1MeOH}	
							glcp-Me ₃	glcp-(Me-d ₃) ₃
103	80	20	55	2,2	1	68	6,9	7,9
	85	20						
104	81	20	48	2,0 ¹⁾	1	53	6,4	6,9
	84	20						

¹⁾: Unter Zusatz von 4 eq. DTBMP / R-Cl

T-Progr. 1: Zugabe 10 min bei -30 °C – in 3 h auf 0 °C – 1 h bei 0 °C

Die Polykondensationen führten zu Produkten, deren Polymeranteil mit einem DP von 68 und 53 ($M_n = 14.000$ bzw. 11.000 g/mol) deutlich höher molekular waren als die, die durch eine CROP erhalten wurden. Die nach einer Partialmethanolyse mit 0,1 M meth. HCl für 1 h bei 90 °C bestimmten mittleren Blocklängen für Polymer **103** lagen mit 6,9 und 7,9 niedriger als erwartet wurde (BL = 14 bei β -CDs gleicher Reaktivität). Eine Kettentransferreaktion sollte bei einer Polykondensation im Gegensatz zur CROP jedoch nicht stattfinden. Daher wurde zunächst eine Nebenreaktion angenommen, die unter Katalyse der bei der Polykondensation frei werdenden Protonen zur Abnahme der Blocklängen und des DP-Wertes führen könnte. Aus diesem Grund wurde Polymer **104** unter Zusatz von 4 eq 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methyl-pyridin (DTBMP) / R-Cl als sterisch gehinderter Protonenfänger hergestellt. Eine Zunahme der Blocklängen und des DPs konnte jedoch nicht verzeichnet werden.

Diese Ergebnisse waren der Anlass, den Partialabbau für die Berechnung der Blocklängen, wie er bisher mit 0,1 M methanolischer Salzsäure durchgeführt wurde, kritisch zu überprüfen. Die Untersuchungen wurden bereits in Kapitel 4.2.4 diskutiert und zeigten, dass β -glykosidische Bindungen langsamer gespalten werden. Da die β -glykosidischen Bindungen an Verknüpfungspunkten auftreten und somit nicht statistisch verteilt sind, kann die Blocklängenbestimmung verfälscht werden. Die für **103** und **104** berechneten niedrigen Blocklängen deuten auf eine Anreicherung an Übergangsfragmenten (AB mit vermehrt β -glykosidischen Bindungen) in der

Disaccharidfraktion des Partialabbaus hin, was auf einen hohen Abbaugrad bei der Partialmethanolyse hindeutet. Diese Ergebnisse bestätigen die Beobachtungen beim Abbau der Polymere aus der CROP. Es kann davon ausgegangen werden, dass die tatsächlichen Blocklängen größer sind.

6.2.2 Synthese von $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(OH)}_3$ -Polymeren

Die Synthese von $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(OH)}_3$ -Polymeren sollte durch eine Polykondensation von 2,3,6-O-methylierten mit 2,3,6-O-allylierten Glykosylchloriden und anschließende Deallylierung erfolgen. Nach Perdeuteromethylierung kann dann die Charakterisierung anhand der in Kapitel 4.2 beschriebenen Methoden durchgeführt werden. Zunächst wurde eine Methode zur Deallylierung für die Anwendung an $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-All}_3$ -Polymeren modifiziert.

6.2.2.1 Deallylierung

Die Abspaltung von Allylgruppen erfolgte durch Isomerisierung zu den Prop-1-enyl-ethern, die unter milden Bedingungen hydrolysiert werden können (Abb. 6-3). Von Wolter wurden bereits im Rahmen ihrer Diplomarbeit erste Versuche zur Deallylierung von per-O-allylierten Cyclodextrinen und glcp-All_3 -haltigen Polymeren durchgeführt, die im Folgenden zusammengefasst werden^[73].

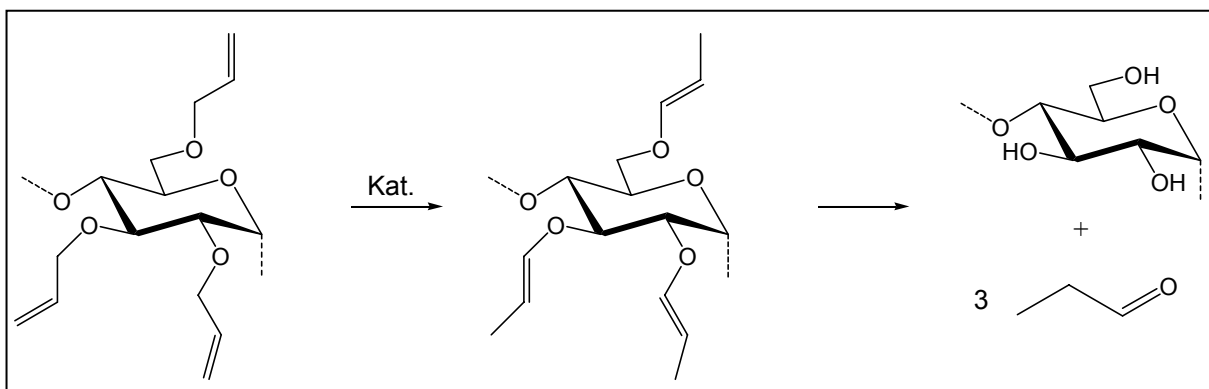


Abb. 6-3: Abspaltung von Allylgruppen durch Isomerisierung zum Prop-1-enyl-Ether und nachfolgender Hydrolyse des Enolethers

Zur Isomerisierung wurden zwei unterschiedliche Methoden untersucht: die Basen-katalysierte Isomerisierung mit Kalium-*tert*-butoxid in DMSO^[142] und die

Isomerisierung mit dem Katalysator 1,5-Cyclooctadien-bis(diphenylmethylphosphin)-iridium-(I)-hexafluorophosphat in THF^[143].

Unter den Bedingungen, wie sie für die Basen-katalysierte Isomerisierung in der Literatur beschrieben wird (0,1 mol/L Allylgruppen, 0,05 mol/L *tert.*-BuOK in DMSO, 15 min bei 100 °C) trat eine Zersetzung der Cyclodextrine auf. Nach Extraktion konnten im ESI-Massenspektrum die Zielmassen m/z 1151 $[M + 2 Na]^{2+}$ bzw. m/z 2279 $[M + Na]^+$ für All₂₄- γ -CD (**9**) bzw Propenyl₂₄- γ -CD (**105**) nicht beobachtet werden. Niedrigere Basenkonzentrationen wie auch eine Absenkung der Temperatur konnten einen Kettenabbau nicht ausreichend zurückdrängen ohne auch die Isomerisierungsrate zu reduzieren. Die Anwendung von Kalium-*tert*-butoxid erwies sich für die Anwendung an per-O-allylierten Oligo- und Polysacchariden als nicht geeignet.

Der Katalysator 1,5-Cyclooctadien-bis(diphenylmethylphosphin)-iridium-(I)-hexafluorophosphat hat bereits mehrfach Anwendung auf Oligosaccharidderivaten gefunden^[143,144]. Nach Aktivierung des Katalysators durch Wasserstoff wird die Isomerisierung bei Raumtemperatur durchgeführt. Sie lässt sich visuell verfolgen, da in ihrem Verlauf aus der roten Suspension eine gelbliche Lösung entsteht. Auf Grund der neutralen Bedingungen tritt keine Spaltung von glykosidischen Bindungen auf. Nach Aufarbeitung wurden die Prop-1-enyl-Ether säurekatalytisch in Aceton / 1 M HCl (9:1) gespalten. Die Reaktionsbedingungen für die Isomerisierung und die Hydrolyse sind in Tab. 6-2 zusammengefasst.

Tab. 6-2: Zusammenstellung der Bedingungen für die Isomerisierung von Allylgruppen zu Prop-1-enyl-Ethern und deren anschließende Hydrolyse

Isomerisierung	Menge Ir-Katalysator	10 Gew.%
	Lösungsmittel	THF
	Dauer	2,5 h
	Temperatur	Raumtemperatur
Hydrolyse	Lösungsmittel	Aceton / 1 M HCl (9:1, v/v)
	Dauer	45 min
	Temperatur	45 – 50 °C

Der Fortschritt der Isomerisierung wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Die prop-1-enylierten Derivate besitzen deutlich höhere R_f -Werte als die allylierten Ausgangsprodukte (Bsp: $R_f(\text{All}_{21}\text{-}\beta\text{-CD, } \mathbf{8})$: 0,57, $R_f(\text{Propenyl}_{21}\text{-}\beta\text{-CD, } \mathbf{106})$: 0,95 (Kieselgel, Petrolether / Ethylacetat 3:1 (v/v)). In den IR-Spektren der Derivate nach Isomerisierung und Extraktion (Abb. 6-4) sind zwei ausgeprägte Banden bei $1/\lambda = 1657$ und 1674 cm^{-1} zu erkennen, die durch C=C-Valenzschwingungen eines Enolethers hervorgerufen werden (Literatur: $1/\lambda = 1690 - 1650 \text{ cm}^{-1}$ für Enolether allgemein^[101], 1660 cm^{-1} für Prop-1-enylether in Monosacchariden^[145]). Gegenüber den C=C-Valenzschwingungen der allylierten Ausgangssubstanz sind die Banden erheblich intensiver.

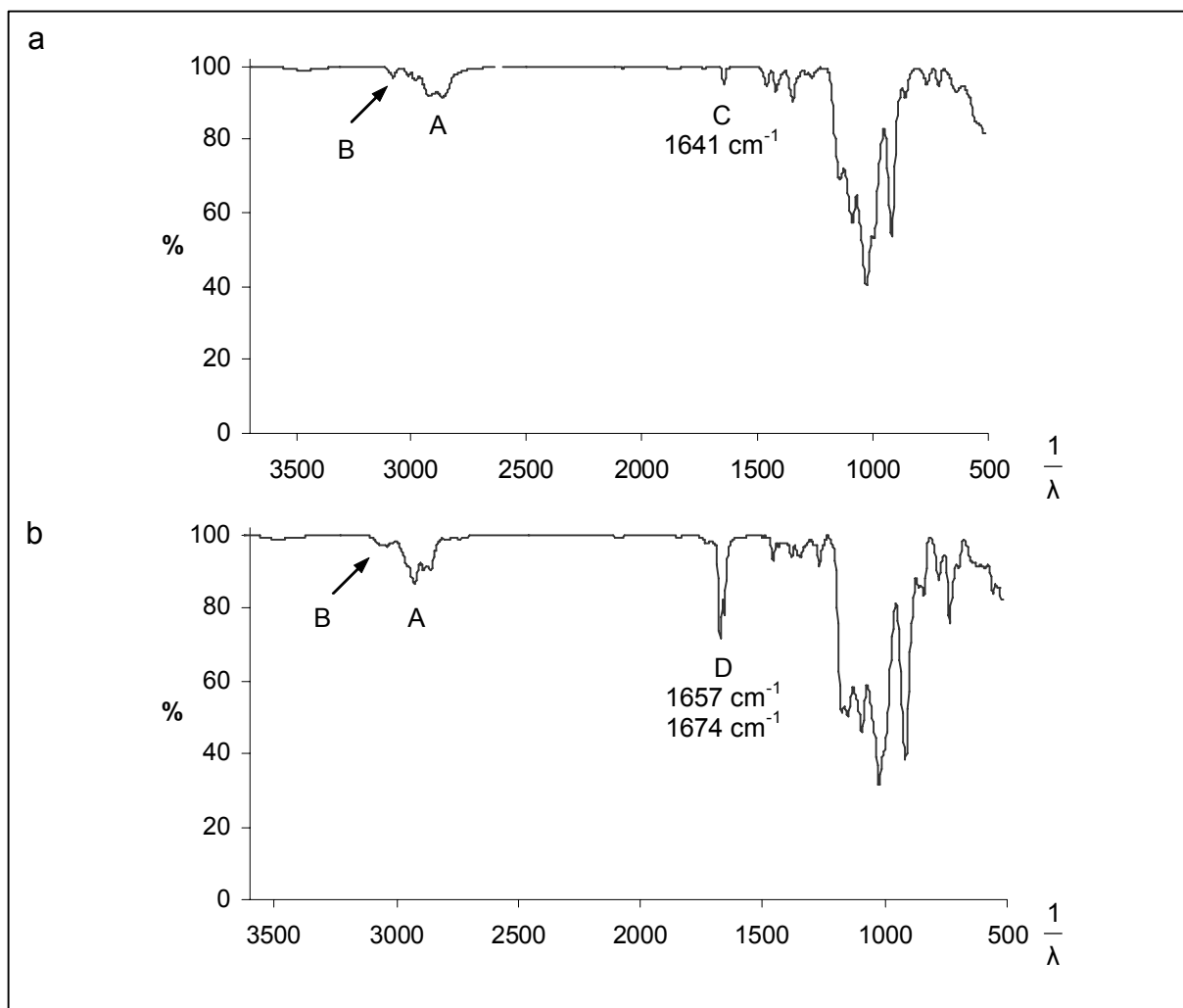


Abb. 6-4: ATR-IR-Spektren von 2,3,6-O-allylierten Glykosylchloriden und **b)** den nach Isomerisierung vorliegenden 2,3,6-O-prop-1-enylierten Derivaten. A: Aliphatische C-H-Valenzschwingung, B: Allylische C-H-Valenzschwingung, C: C=C-Valenzschwingung der Allylgruppen, D: C=C-Valenzschwingung der Prop-1-enylierten Derivate

Die nach Deallylierung vorliegenden Polymere wurden zur Vorbereitung auf die Bestimmung des Polymerisationsgrades einer Deuteromethylierung, Hydrolyse und Acetylierung unterworfen (Kapitel 4.2.2). Die ESI-Massenspektren der danach vorliegenden Monomere (Abb. 6-5) zeigten zwei Signalpaare für 1,4-Di-O-acetyl-2,3,6-tri-O-methyl- α/β -D-glucose (**18 α/β**) ($[M+Na]^+$ m/z 329) und 1,4-Di-O-acetyl-2,3,6-tri-O-(methyl- d_3)- α/β -D-glucose (**19 α/β**) ($[M+Na]^+$ m/z 338) sowie für die durch Eliminierung von Essigsäure erhaltenen Verbindungen (m/z 269 und 278).

Zusätzlich traten zwei Signale bei m/z 303 und 363 auf, die entweder auf eine unvollständige Deuteromethylierung mit anschließender Acetylierung der freien Hydroxylgruppe oder auf die Anwesenheit von Propylgruppen hindeuten. Propylgruppen, deren Bildung während der katalytischen Isomerisierung nach Aktivierung mit H_2 denkbar ist, sind hydrolysestabil und würden daher im Polymer verbleiben. Die aus den nicht-reduzierenden Endgruppen entstehenden Glucosederivate 2,3,6-Tri-O-methyl-4-O-deuteromethyl- α/β -D-glucoseacetat (**14 α/β**) und 2,3,4,6-Tetra-O-tri-deuteromethyl- α/β -D-glucoseacetat (**15 α/β**) traten wegen ihrer geringen Häufigkeit nur mit sehr geringer Intensität auf.

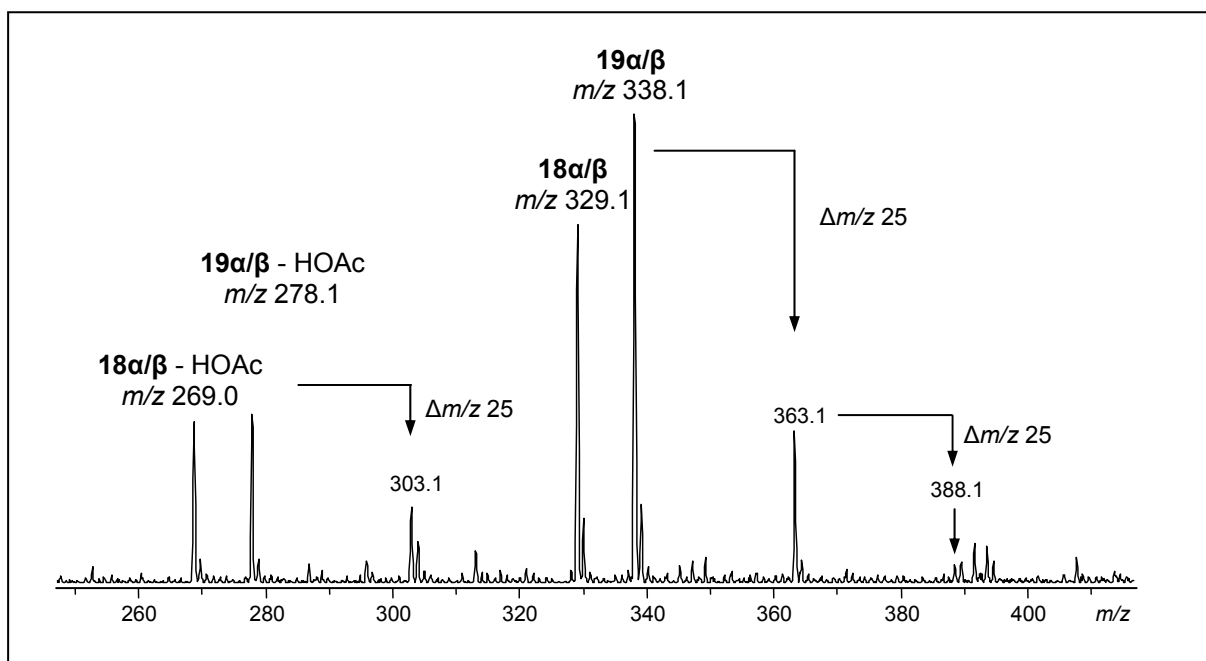


Abb. 6-5: ESI-Massenspektrum eines ehemaligen $glcp-Me_3/glcp-All_3$ -Copolymers nach Deallylierung, Deuteromethylierung, Hydrolyse und Acetylierung. Die m/z -Werte entsprechen den Na^+ -Addukten (Polymer **109**, Fraktion 1)

Da die Signalintensität eines Analyten von der Flüchtigkeit und Komplexbildungsfähigkeit abhängt, kann aus den Signalintensitäten im ESI-Massenspektrum verschiedener Substanzen nicht auf deren Verhältnis geschlossen werden. Eine Quantifizierung erfolgte daher mittels Gaschromatographie. Der Vergleich der GC-MS-Daten mit denen einer Methylcellulose nach Hydrolyse und Acetylierung ermöglichte die Zuordnung der meisten Minorsignale im Bereich zwischen 20 und 23 min zu Verbindungen, die an den Positionen 2, 3 oder 6 eine Unteralkylierung aufwiesen (Abb. 6-6). Von diesen Verbindungen sind, mit Ausnahme des 6-O-monomethylierten Derivates, auch die deuteromethylierten Verbindungen enthalten.

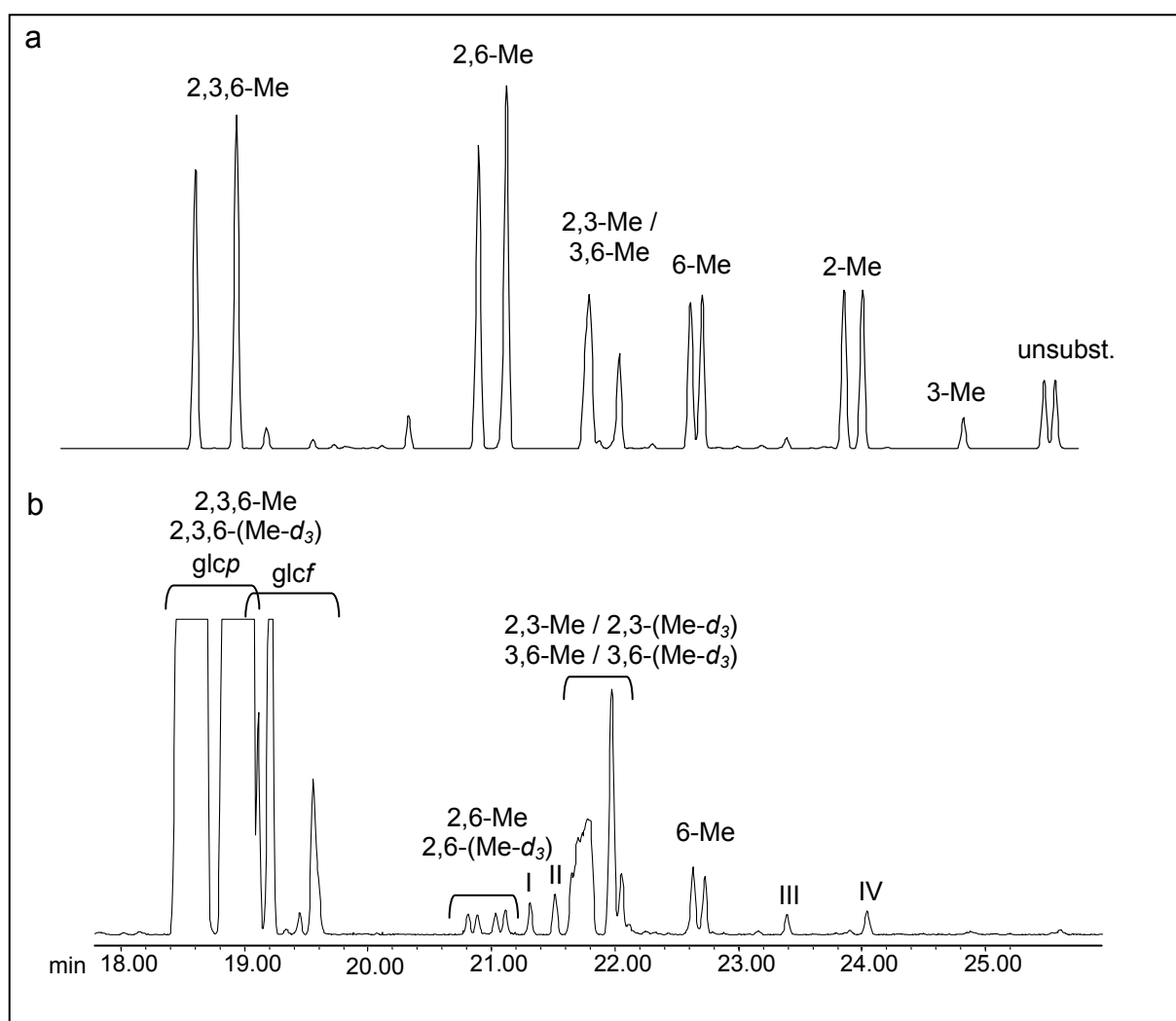


Abb. 6-6: Totalionenstromchromatogramme von **a)** Methylcellulose nach Hydrolyse und Acetylierung und **b)** des $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-All}_3$ -Polymers **109**, Fraktion 1 nach Deallylierung, Deuteromethylierung, Hydrolyse und Acetylierung. (T-Programm 1). Über den Signalen ist das Methylmuster abgegeben. Die Signale von **14 α/β** und **15 α/β** (beide mit 4-O(Me- d_3)) treten bei niedrigerer Retentionszeit auf. Signale I – IV: siehe Text

Die mit I bis IV gekennzeichneten Signale konnten keiner Verbindung zugeordnet werden. Bei dem unstrukturierten Signal bei 21,7 min ist eine Überlagerung mehrerer Verbindungen nicht auszuschließen. In Abb. 6-7 sind die EI-Massenspektren von 1,4-Di-O-acetyl-2,3,6-tri-O-trideuteromethyl-D-glucose (**19 β**) sowie die der Signale I und II dargestellt. Beide Signale wurden durch deuteromethylierte Verbindungen verursacht und entstammen somit ehemals allylierten AGUs. Die analogen Signale der methylierten Derivate traten nicht auf.

Wie auch bei **19 β** (Abb. 6-7a) zeigt das Auftreten von Fragmenten mit m/z 90 und 132 bei Peak I (Abb. 6-7b), dass es sich um eine 4-O-acetylierte und 2-O-deuteromethylierte Verbindung handeln muss. Wahrscheinlich trägt die unbekannte Verbindung noch eine zweite Deuteromethylgruppe, da mit m/z 119, 161 und 192 Fragmente gebildet werden, die bei der Fragmentierung von **19 β** ebenfalls auftreten und 2 Deuteromethylgruppen besitzen. Das Fehlen von m/z 94 bei Peak I lässt darauf schließen, dass die zweite Deuteromethylgruppe nicht an Position 3 sondern an 6 lokalisiert ist. Auffällig ist weiterhin das Auftreten von m/z 232 und 264, die um $\Delta m/z +25$ schwerer sind als m/z 207 und 239 aus dem Spektrum von **19 β** . Daher wird ein unbekannter Substituent an Position 3 vermutet, wobei es sich wegen der Massendifferenz von 25 wahrscheinlich um eine Propylgruppe handelt. Eine Acetylgruppe an Position 3 kann wegen der abweichenden Retentionszeit im Gaschromatogramm ausgeschlossen werden.

Das Spektrum von Peak II (Abb. 6-7c) zeigt mit m/z 115 und 157 zwei Signale, die um $\Delta m/z +25$ gegenüber den beiden intensivsten Signalen im Spektrum von **19 β** verschoben sind, was auf eine Propylierung an Position 2 hindeutet. Eine Acetylgruppe konnte wegen der abweichenden Retentionszeit wiederum ausgeschlossen werden. Die Massenspektren der Peaks III und IV lassen keine für Kohlenhydrate typischen Fragmente erkennen. Sie wurden daher nicht weiter untersucht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass per GC und GC-MS die Herkunft der meisten Minorsignale aufgeklärt werden konnte. Neben geringen Mengen an unteralkylierten Verbindungen konnten 1,4-Di-O-acetyl-2,6-di-O-deuteromethyl-3-O-propyl- α/β -D-glucose (**111 α/β**) und 1,4-Di-O-acetyl-3,6-di-O-deuteromethyl-2-O-propyl- α/β -D-glucose (**112 α/β**) identifiziert werden. Diese Verbindungen können die oben diskutierten Signale im ESI-Massenspektrum verursacht haben. Auf Grund der sehr geringen Intensitäten im Gaschromatogramm wurden sie nicht in die Berechnung des Polymerisationsgrades einbezogen.

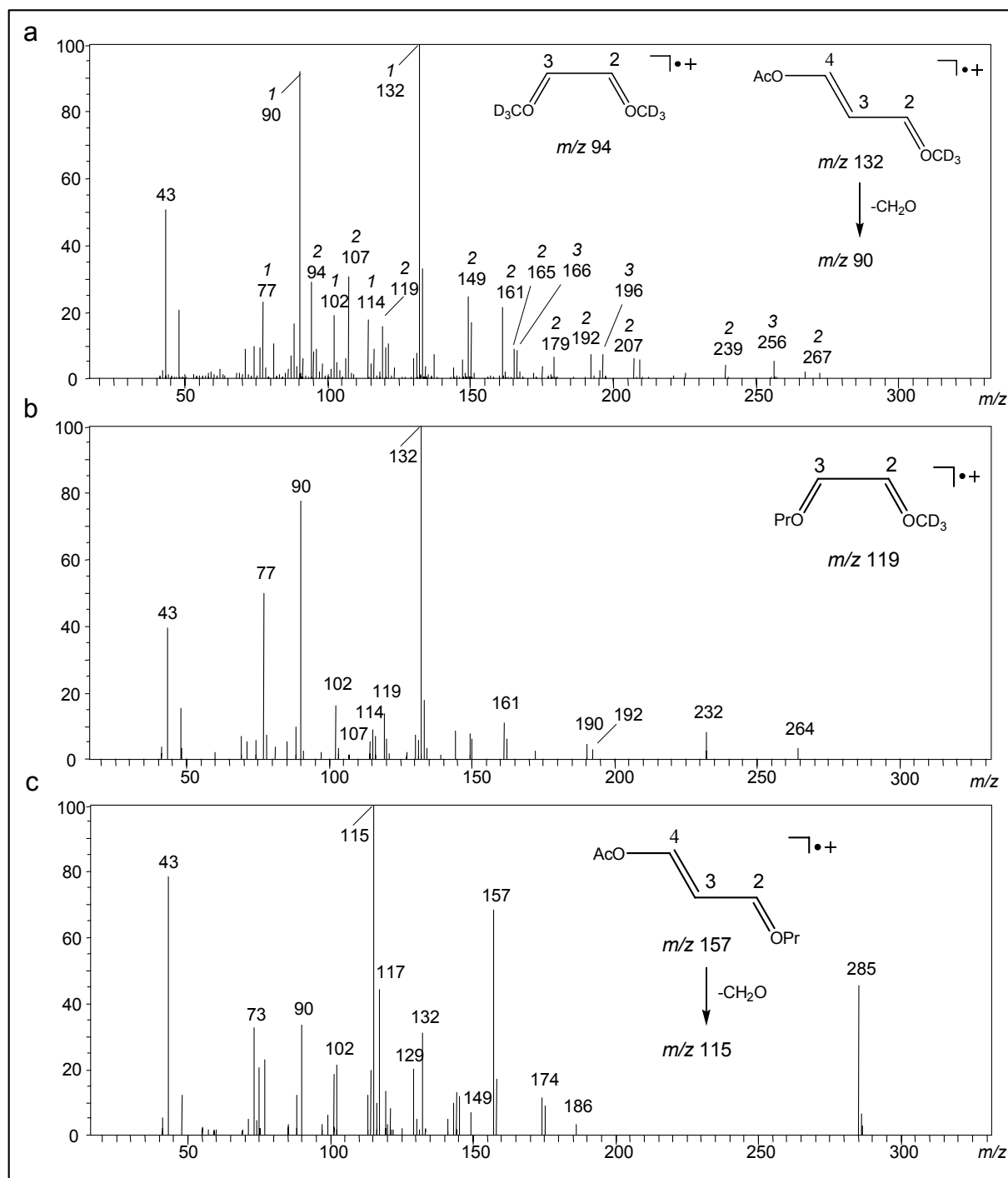


Abb. 6-7: EI-Massenspektren von **a**) 1,4-Di-O-acetyl-2,3,6-tri-O-trideuteromethyl-β-D-glucose (**19β**), **b**) Peak I (1,4-Di-O-acetyl-2,6-di-O-deuteromethyl-3-O-propyl-α/β-D-glucose (**111α/β**)) und **c**) Peak II (1,4-Di-O-acetyl-2,3-di-O-deuteromethyl-6-O-propyl-α/β-D-glucose (**112α/β**)) in Abb. 3-7b. In **a**) sind kursiv die Anzahl der Deuteromethylgruppen im Fragment angegeben. Die analytisch wichtigen Fragmente sind ebenfalls dargestellt.

6.2.2.2 Charakterisierung von $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-All}_3$ -Polymeren

In Tab. 6-3 sind für die Polykondensationsversuche die Edukte und die Reaktionsbedingungen angegeben, Tab. 6-4 fasst die Charakterisierung der Produkte zusammen. Einen Überblick über die Vorgehensweise während der Charakterisierung zeigt Abb. 6-8.

Tab. 6-3: Polykondensation von 2,3,6-O-methylierten Glykosylchloriden **81** / **82** mit 2,3,6-O-allylierten Glykosylchloriden **98** / **99** zu den Polymeren **107** – **110** in Gegenwart von AgOTf. Angegeben sind die Einwaagen m [mg] der Edukte. Die Reaktionsbedingungen sind durch den Stoffmengenanteil der eingesetzten glcp-Me_3 -Einheiten in Glykosylchloriden, $\text{Mol\%}(\text{glcp-Me}_3)^{\text{R-Cl}}$, die Menge an AgOTf / R-Cl und den Temperaturverlauf beschrieben.

Nr.	Edukte				Reaktionsbedingungen		
	Nr.	m [mg]	Nr.	m [mg]	$\text{Mol\%}(\text{glcp-Me}_3)^{\text{R-Cl}}$	eq. AgOTf	T-Progr.
107	81	79,6	99	150,4	50	1,9	2
108	81	25,2	99	47,6	50	1,9	3
109	82	175,0	98	358,7	46	1,6	4
110	82	241,4	98	179,1	70	1,6	4

T-Progr. 2: Zugabe 10 min bei -30 °C – 1,5 h bei -30 °C
 3: Zugabe 10 min bei -30 °C – 1 h -30 °C – 1 h -20 °C
 4: Zugabe 10 min bei -30 °C – 1,5 h -30 °C

Tab. 6-4: Charakterisierung der Polymere **107** - **110** anhand des Polymerisationsgrades, des Gehalts an glcp-Me_3 -Einheiten ($\text{Mol\%}(\text{glcp-Me}_3)$) sowie den Blocklängen BL

Nr.	DP	$\text{Mol\%}(\text{glcp-Me}_3)$	BL	
			glcp-Me_3	$\text{glcp-(Me-d}_3)_3$
107	40	49	13,4 ¹⁾	12,3 ¹⁾
108	21	50	13,5 ¹⁾	9,1 ¹⁾
109	18	43	15,1 ²⁾ / 14,7 ³⁾	14,1 ²⁾ / 13,0 ³⁾
110	29	78	21,0 ²⁾ / 34,8 ³⁾	5,1 ²⁾ / 7,7 ³⁾

Partialabbau: ¹⁾ 0,1 M meth. Salzsäure (1 h, 90 °C), ²⁾ 1,5 M meth. Salzsäure (10 min, 90 °C),
³⁾ 2 M TFA-Lösung (10 min, 120 °C)

Für das Produkt **107** aus der Polykondensation bei -30 °C konnte ein DP von 40 erreicht werden, während bei sukzessiver Erhöhung der Reaktionstemperatur von -30 °C auf -20 °C nur ein DP von 21 bestimmt wurde (**108**). Auf Grund dieser Ergebnisse wurden die Polymere **109** und **110** bei -30 °C hergestellt. Jedoch konnte mit Polymerisationsgraden von 18 und 29 der von **107** nicht mehr erreicht werden. Verglichen mit den Werten der $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(Me-d}_3)_3$ -Polymere waren die hier erreichten Polymerisationsgrade deutlich geringer.

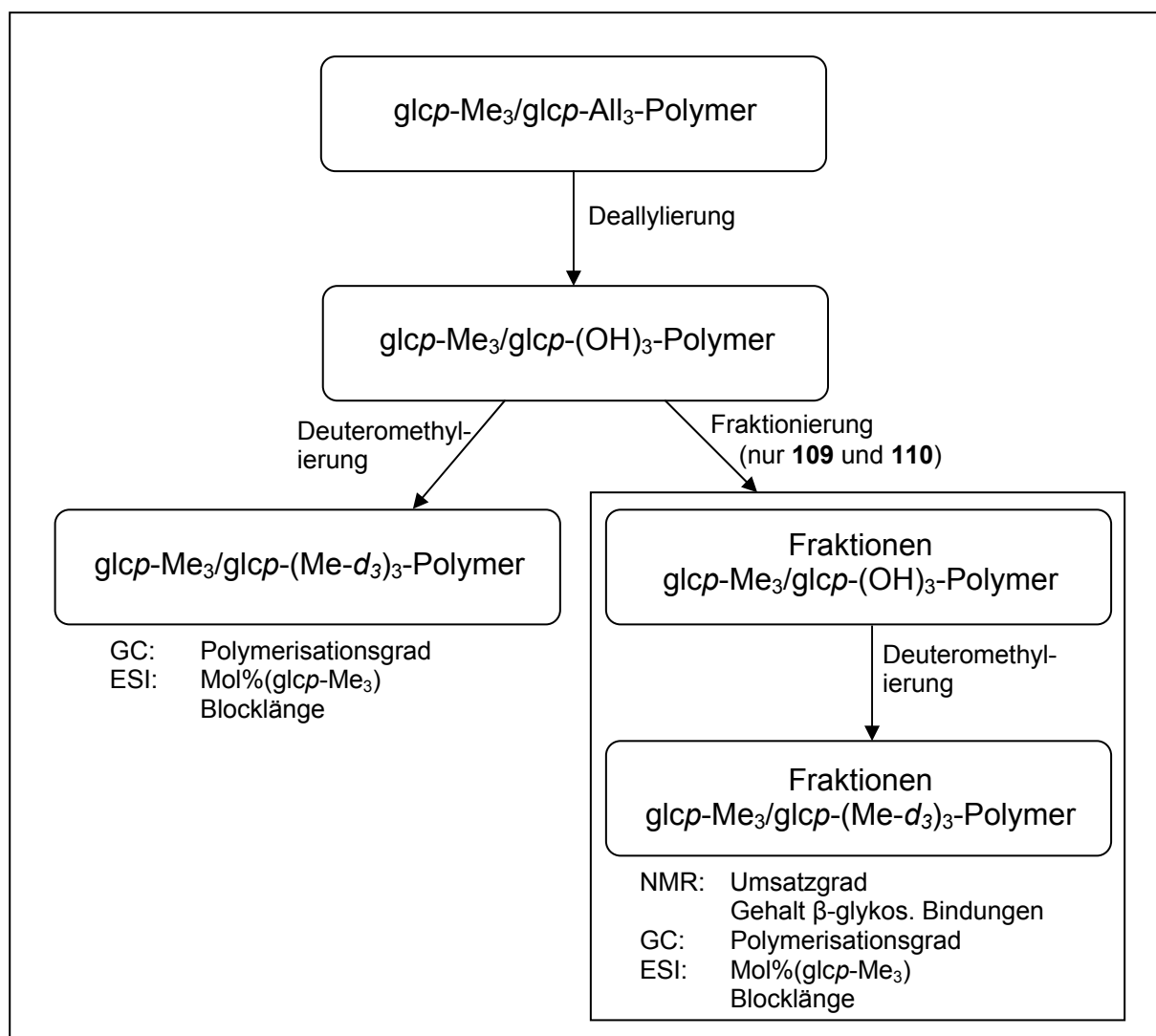


Abb. 6-8: Schematische Darstellung der Vorgehensweise bei der Analytik von $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-All}_3$ -Polymeren

Der aus dem Totalabbau berechnete Gehalt $\text{Mol\%}(\text{glcp-Me}_3)$ entsprach mit einer maximalen Abweichung von 11 % (Ansatz **110**) dem aus der Zusammensetzung der Edukte berechneten Wert $\text{Mol\%}(\text{glcp-Me}_3)^{\text{R-Cl}}$. Diese Tatsache deutet auf einen annähernd vollständigen Einbau beider Edukte in das Polymer hin.

Zur Bestimmung der Blocklängen wurden **107** und **108** wie alle anderen Polymere zuvor mit 0,1 M meth. Salzsäure (90 °C, 1 h) abgebaut. Zum Zeitpunkt der Synthesen von **109** und **110** war die Problematik der unterschiedlichen Zugänglichkeit α - und β -glykosidischer Bindungen bei einer Glykosidspaltung bereits bekannt, so dass diese Polymere zur Bestimmung der Blocklängen durch eine Partialmethanolyse (1,5 M meth. HCl, 10 min, 90 °C) und eine Partialhydrolyse (2 M TFA-Lösung, 120 °C, 10 min) abgebaut wurden, um eine Diskriminierung

β -glykosidischer Bindungen beim Abbau durch die harschere Reaktionsführung zu reduzieren.

Für die Produkte **107** – **109** wurden, unabhängig von der Art und den Bedingungen des Partialabbaus, Blocklängen zwischen 9,1 bis 15,1 ermittelt. Die Werte waren etwa doppelt so hoch wie die, die bei den $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(Me-d}_3)_3$ -Polymeren **103** und **104** (ebenfalls aus einer Polykondensation) bestimmt wurden. Dies traf auch für das Partialhydrolysat aus Polymer **110** zu. Aus dem Partialmethanolysat wurden hingegen deutlich geringere Werte erhalten. Auch wenn auf diesem Wege wahrscheinlich nicht die korrekten Werte für die Blocklängen bestimmt wurden, kann vermutet werden, dass sie deutlich höher als die der $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(Me-d}_3)_3$ -Polymere sind.

Während die Ansätze **107** und **108** im Modelmaßstab (Auswaage etwa 40 mg) durchgeführt wurden, wurden von den $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-All}_3$ -Polymeren **109** und **110** 456 mg bzw. 341 mg Rohprodukt hergestellt, aus denen nach Deallylierung 439 mg bzw. 319 mg $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(OH)}_3$ -Polymer (**109a** bzw. **110a**) als Gemisch mit β -CD und Me_{21} - β -CD (**3**) erhalten wurden. Zur Untersuchung der Homogenität beider Produkte wurden jeweils etwa 50 mg an Sephadex LH-20 mit Methanol als Eluent fraktioniert. Da Polymer **109a** nicht vollständig in Methanol gelöst werden konnte, wurde der unlösliche Anteil zuvor durch Zentrifugation abgetrennt und getrennt untersucht. Die Chromatogramme und die Untersuchung der Fraktionen sind Abb. 6-9 und Abb. 6-10 zu entnehmen.

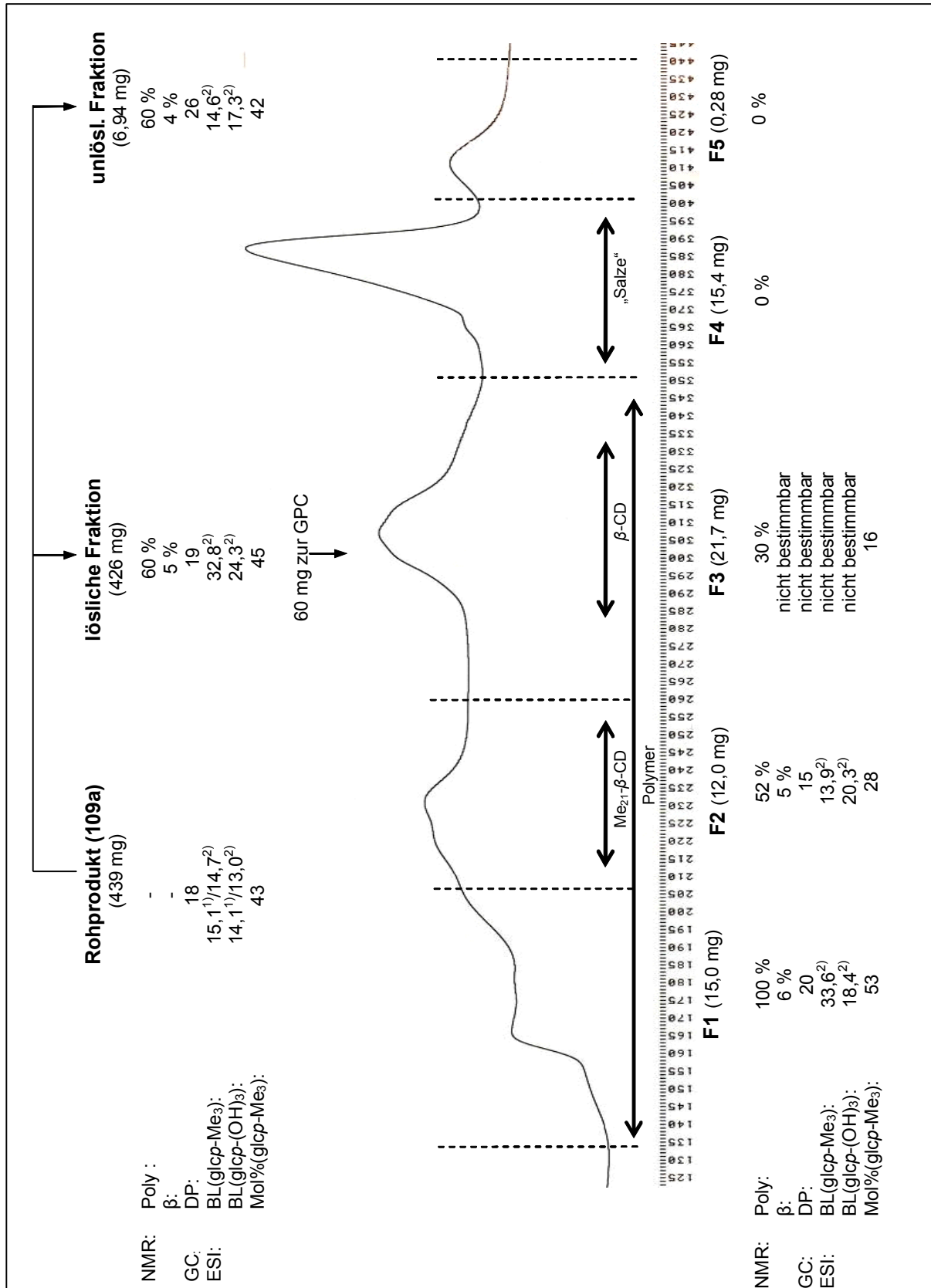


Abb. 6-9: Untersuchung von Polymer **109a**: Fraktionierung nach Löslichkeit in Methanol und Trennung von 60 mg löslicher Fraktion an Sephadex LH 20 (l = 90 cm, d = 2,5 cm, 1 ml/min Methanol, RI Detektion). Angegeben sind die Auswaage, der Polymergehalt (Poly [%]), der Gehalt an β-glykosidischen Bindungen (β [%]), der Gehalt an glcp-Me₃-Einheiten Mol%(glcp-Me₃), der Polymerisationsgrad (DP [AGU]) sowie die Blocklängen (BL). ¹ 1,5 M meth. HCl, 10 min, 90 °C, ² 2 N TFA, 10 min, 120 °C

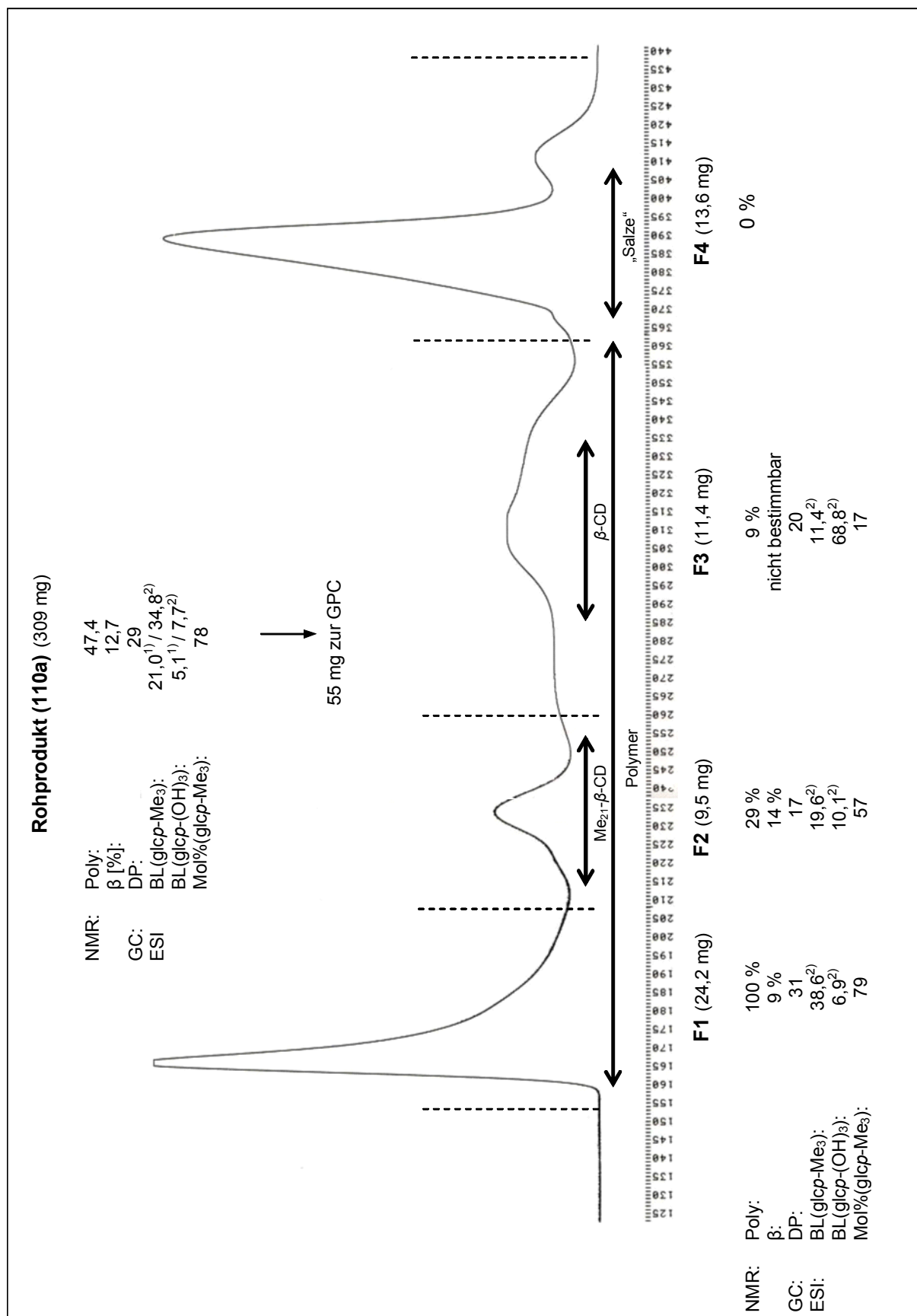


Abb. 6-10: Untersuchung von Polymer **110a**: Trennung von 55 mg löslicher Fraktion an Sephadex LH 20 (l = 90 cm, d = 2,5 cm, 1 ml/min Methanol, RI Detektion). Angegeben sind die Auswaage, der Polymergehalt (Poly [%]), der Gehalt an β-glykosidischen Bindungen (β [%]), der Gehalt an glcp-Me₃-Einheiten (Mol%(glcp-Me₃)), der Polymerisationsgrad (DP [AGU]) sowie die Blocklängen (BL). ¹⁾ 1,5 M meth. HCl, 10 min, 90 °C, ²⁾ 2 N TFA, 10 min, 120 °C

Fraktionierung an Sephadex LH-20

Von 439 mg Produkt **109a** (Abb. 6-9) wurden 6,9 mg (1,6 %) durch Fraktionierung als in Methanol unlösliche Bestandteile abgetrennt. Der Polymergehalt Poly [%] betrug in der löslichen als auch in der unlöslichen Fraktion 60 %, was auf der anderen Seite 40 % Cyclodextrinen entspricht. Da die beiden Ausgangsmaterialien einen geringeren Cyclodextrinanteil aufwiesen, müssen während der Polykondensation auch Recyclisierungsreaktionen stattgefunden haben. Weitere Versuche sollten daher in konzentrierterer Lösung durchgeführt werden. Die Gehalte an β -glykosidischen Bindungen waren bei beiden Fraktionen mit 4 und 5 % vergleichbar. Unterschiede traten jedoch in den Polymerisationsgraden und den Blocklängen auf. Die lösliche Fraktion wies bei durchschnittlichen Blocklängen von 33 (glcp-Me₃) und 24 (glcp-(OH)₃) einen Polymerisationsgrad von 19 auf, während die unlösliche Fraktion bei niedrigeren Blocklängen (15 und 17) und einem DP von 26 höhermolekular war. Da die Polymerisationsgrade verglichen mit den Blocklängen relativ gering waren, muss von einem hohen Anteil an Homopolymeren ausgegangen werden. Die aus dem Totalabbau ermittelten Gehalte an glcp-Me₃-Einheiten sind in der löslichen Fraktion geringfügig niedriger (45 vs. 42 %). Auf Grund dieser Beobachtungen wird vermutet, dass die schlechtere Löslichkeit in erster Linie durch die höhere Kettenlänge hervorgerufen wurde.

Die Fraktionierung an Sephadex LH-20 mit Methanol als Eluent bestätigte die Vermutung, dass es sich um ein heterogenes Produkt handelte. Der Gehalt an glcp-Me₃-Einheiten (Mol%(glcp-Me₃)) nahm von Fraktion 1 zu Fraktion 3 deutlich ab, was sich auch in den kürzeren Blocklängen widerspiegelt. Auf Grund der geringen Intensität der heterogenen Disaccharide konnten für Fraktion 3 keine Blocklängen bestimmt werden. Der Polymerisationsgrad nahm zwischen Fraktion 1 und 2 von 19,6 (M_n = ca. 4.000 g/mol) auf 15,1 (M_n = ca. 3.100 g/mol) ab.

Ähnliche Aussagen können auch für die Fraktionierung von Produkt **110a** getroffen werden, das ohne vorhergehende Fraktionierung mit Methanol einer chromatographischen Trennung an Sephadex unterworfen werden konnte (Abb. 6-10). Durch den höheren Anteil an methylierten Glykosylchloriden in der Ausgangsmischung ist die Kondensation weniger gehemmt, so dass größere Polymerisationsgrade erreicht werden konnten. Aus den Auswaagen und

Polymergehalten der einzelnen Fraktionen konnte berechnet werden, dass 87 % der Polymere mit dem Ausschlussvolumen eluierten und so von den Cyclodextrinen abgetrennt wurde. Diese Fraktion 1 besaß einen Anteil an glcp-Me_3 -Einheiten von 79 %, der in Fraktion 3 auf 17 % abnahm.

In der Literatur wird für Sephadex LH-20 allgemein eine obere Ausschlussgrenze von 4.000 g/mol angegeben, die jedoch in Abhängigkeit vom verwendeten Elutionsmittel variieren kann. Um zu klären, ob bei der Chromatographie an Sephadex LH-20 mit dem nach Wasser stärksten Elutionsmittel Methanol adsorptive Effekte auftreten können, wurde die Trennung von Celluloseacetat (DS 1,2; $M = 61.000 \text{ g/mol}$), $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) ($M = 1429 \text{ g/mol}$) sowie permethylierter Maltose, **27a/b** ($M = 454 \text{ g/mol}$) durchgeführt und das Chromatogramm mit dem von Polymer **109** verglichen. Wie in Abb. 6-11 zu erkennen ist, eluierte $\beta\text{-CD}$ in Produkt **110 a** nach den Maltosederivaten **27a/b**. Der Peak von Celluloseacetat zeigte eine beginnende Differenzierung, was bei der hohen mittleren Molmasse nicht zu erwarten ist. Beide Beobachtungen beweisen, dass neben Siebeffekten auch hydrophile Wechselwirkungen auftreten, die zu einer Retention der polaren Anteile

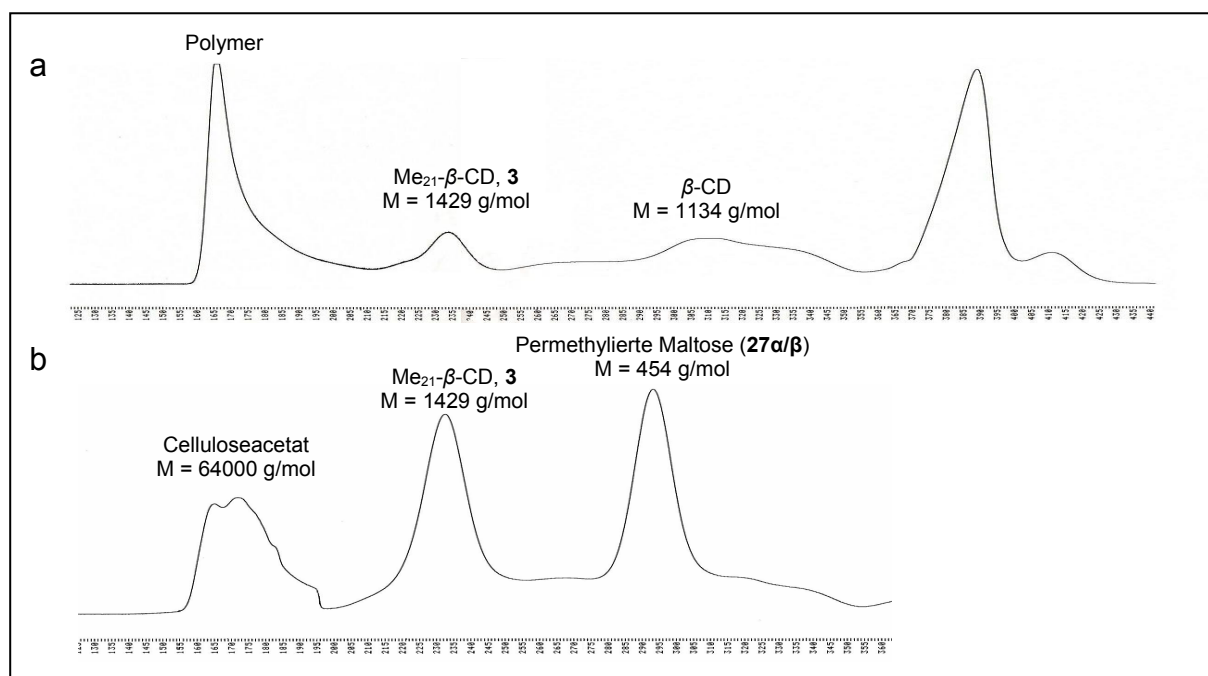


Abb. 6-11: Chromatogramme der Trennung von **a**) 55 mg Polymer **110a** und **b**) eines Gemisches aus 23,6 mg Celluloseacetat, 19,5 mg $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) und 23,6 mg per-O-methylierter Maltose (**27a/b**) an Sephadex LH-20 ($l = 90 \text{ cm}$, $d = 2,5 \text{ cm}$) mit Methanol (1 mL/min) und refraktometrischer Detektion.

führen. Dieser chromatographische Effekt könnte die beobachtete Abnahme des glcp-Me_3 -Gehaltes mit abnehmendem Polymerisationsgrad noch verstärkt haben.

6.3 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Ringöffnung von per-O-methylierten und per-O-deuteromethylierten Cyclodextrinen die Synthese von blockartig substituierten $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(Me-d}_3)_3$ -Polymeren erlaubt. Die Produkte besaßen Polymerisationsgrade von 53 und 68 und waren somit höher molekular als die aus der CROP (bis DP 36). Die nach Partialmethanolyse (0,1 M meth. HCl) bestimmten mittleren Blocklängen lagen zwischen 6,4 und 6,9. Die Ergebnisse aus den Untersuchungen zum Partialabbau von Disacchariden lassen vermuten, dass die tatsächlichen Blocklängen höher waren.

2,3,6-O-allylierte und 2,3,6-O-methylierte Glykosylchloriden konnten ebenfalls zu Polymeren umgesetzt werden. Neben den gewünschten blockartig methylierten 1,4-Glucanen erhielt das Produkt jedoch auch einen größeren Anteil an Homopolymeren, die beim Partialabbau zu höheren Blocklängen führten. Die 2,3,6-O-allylierten Glykosylchloride zeigten eine etwas geringere Reaktivität, so dass mit steigendem Anteil methylierter Verbindungen der DP von 18 bei 43 % glcp-Me_3 -Anteil auf 29 bei 78 % glcp-Me_3 -Anteil zunahm. Die Blocklängen, die aus einem Partialabbau mit 1,5 M meth. HCl oder 2 M TFA errechnet wurden, lagen bedeutend höher als die der $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(Me-d}_3)_3$ -Polymere und sind wahrscheinlich auf den modifizierten Partialabbau zurückzuführen.

Durch eine Fraktionierung an Sephadex LH-20 ließen sich die Produkte in Fraktionen mit unterschiedlichem Substitutionsgrad und Polymerisationsgrad auftrennen. Bei hohem glcp-Me_3 -Gehalt eignet sich die Trennung auch zur Abtrennung der eingesetzten Cyclodextrinderivate.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Durch polymeranaloge Umsetzung erhaltene Polysaccharidderivate weisen eine ungeordnete, im Idealfall statistische Verteilung der Substituenten auf und stellen sehr komplexe Gemische dar. Wichtige Eigenschaften solcher Derivate wie ihr Lösungs- oder Gelierverhalten können auf kooperative Wechselwirkungen zurückgeführt werden. Um solche Wechselwirkungen gezielter untersuchen zu können, ist es daher von Interesse, Polysaccharide herzustellen, die eine nicht-statistische Substituentenverteilung entlang der Polymerkette aufweisen. Zur Untersuchung der thermoreversiblen Gelierung, wie sie bei Methylcellulose, einem wichtigen industriellen Produkt, auftritt, sind blockartig methylierte Polysaccharide interessante Modelle, die durch *de novo*-Synthesen oder polymeranaloge Umsetzungen bisher nicht zugänglich waren.

In dieser Arbeit wurden zwei Strategien verfolgt, um aus Cyclodextrinderivaten (CD) blockartig methylierte 1,4-Glucane zu synthetisieren: Die kationische ringöffnende Polymerisation (CROP) sowie die Polykondensation von bifunktionalen Glykosylchloriden, die durch CD-Ringöffnung erhalten wurden.

Bei der kationischen ringöffnenden Polymerisation wird die Ringöffnung und das Kettenwachstum in einem Schritt erreicht. Als Modellsubstanzen wurden zunächst permethylierte und perdeuteromethylierte Cyclodextrine eingesetzt, die gleiche Reaktivitäten erwarten lassen und deren Produkte leichter zu analysieren sind. Sie konnten mit den Initiatoren $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ und MeOTf erfolgreich in lineare 1,4-Glucane umgesetzt werden.

Zur Charakterisierung wurden der mittlere Polymerisationsgrad und der Anteil an β -glykosidischen Bindungen von $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(Me-}d_3)_3$ -Polymeren mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und Gaschromatographie nach Labeling und Totalabbau bestimmt. Die massenspektrometrische Bestimmung der mittleren Blocklängen aus der Zusammensetzung der nach Partialabbau erhaltenen Disaccharidfraktion wurde wegen des Auftretens von α - und β -1,4-Bindungen in den Produkten auf mögliche Diskriminierungseffekte untersucht. Experimente zur Spaltungsgeschwindigkeit der

innerglucosidischen Bindungen permethylierter Maltose und Cellobiose zeigten, dass α -glykosidische Bindungen einer Hydrolyse und einer Methanolyse leichter zugänglich sind. Wegen des Auftretens von β -glykosidischen Bindungen an neu gebildeten Verknüpfungspunkten im Polymer ist der Partialabbau nicht statistisch, so dass nicht die korrekten Blocklängen ermittelt werden und die erhaltenen Werte nur zum halbquantitativen Vergleich geeignet sind. Weiterhin müssen bei niedrigen Polymerisationsgraden Endgruppen berücksichtigt werden.

Die besten Ergebnisse hinsichtlich des Polymerisationsgrades wurde bei der CROP von $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ und $(\text{Me-}d_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ mit $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ als Initiator erhalten (DP bis 36). Neben der Polymerisation konnte die Bildung von bis zu 20% eines isomeren Cyclodextrinderivates beobachtet werden, das *eine* β -glykosidische Bindung enthält. Die Bildung verläuft wahrscheinlich über eine Ringöffnung und anschließende Recyclisierung des oligomeren Carboxonium-Ions unter Inversion der glykosidischen Bindung. Wie auch bei den beiden anderen Initiatoren unterlag das Polymer einer Kettentransferreaktion, so dass die Blockstruktur mit fortschreitendem Umsatz verloren ging. Eine Veränderung der Polarität des Reaktionsmediums und die gezielte Zugabe von Wasser oder Methanol als Coinitiator konnten die Kettentransferreaktion nicht zu Gunsten der Polymerisation zurückdrängen. Die höchsten bei vollständigem Umsatz bestimmten mittleren Blocklängen betrugen etwa fünf.

Bei Verwendung von $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ wurde die Reaktionsführung durch eine ein- bis zweistündige Inkubationszeit und eine nachfolgend hohe Polymerisationsgeschwindigkeit erschwert. Wegen der hohen Reaktivität des Initiators führten Nebenreaktionen zum Abbruch des Kettenwachstums, so dass mit $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ niedrigere mittlere Polymerisationsgrade erhalten wurden. Die anhand spektroskopischer und chromatographischer Untersuchungen sowie durch NMR-Experimente identifizierten Nebenreaktionen sind in Tab. 7-1 zusammengefasst. Die Bildung des oben genannten isomeren β -Cyclodextrinderivates wurde in geringerem Ausmaß auch mit $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ beobachtet. Während der Reaktion unterlag das Triethyloxonium-Ion in geringem Ausmaß einem Alkylaustausch mit den Methoxygruppen der Glucane, so dass Ethylgruppen im Polymer auftraten. Ein weiterer Beweis für den Alkylaustausch ist die Bildung von Methyl- und Deuteromethylglykosiden, denen ein Alkyltausch vorausgegangen sein muss. Weiterhin kam es unter Freisetzung von

Protonen zur Bildung von 1,2-Anhydrozuckern. Als eine Nebenreaktion des Initiators wurde die Bildung von EtCl, Et₂O und SbCl₅ festgestellt. Da die erhaltenen Polymere fast ausschließlich ein 4-OH-Kettenende besaßen, werden Protonen oder SbCl₅ als die eigentlichen Initiatoren vermutet, die wahrscheinlich während der Inkubationsphase gebildet werden.

Methyltriflat führte zu einer Ringöffnung und zu Kettentransferreaktionen, eine Polymerisation ließ sich jedoch kaum beobachten (DP 7 – 8). Da nur maximal 0,3 eq. MeOTf / CD eingesetzt wurden, kann die Ringöffnung nicht ausschließlich durch MeOTf erfolgt sein. Die Bildung von Oligosacchariden mit 1-OH und 4-OH-Endgruppen lässt vermuten, dass auch bei diesem Initiator Protonen eine maßgebliche Rolle spielen. Möglicherweise ist Wasser als Gastmolekül in den sorgfältig getrockneten Ausgangsprodukten vorhanden. Wie gezeigt werden konnte, wird MeOTf unter den Reaktionsbedingungen nicht hydrolysiert und ist nicht in der Lage, Hydroxylgruppen unter neutralen Bedingungen zu methylieren.

Tab. 7-1: Übersicht über die identifizierten Nebenreaktionen während der CROP von permethylierten und perdeuteromethylierten Cyclodextrinderivaten

BF₃·Et₂O	Et₃OSbCl₆	MeOTf
Kettentransferreaktion	Kettentransferreaktion	Kettentransferreaktion
Bildung von β-Cyclodextrin mit einer β-glykos. Bindung	Bildung von β-Cyclodextrin mit einer β-glykos. Bindung	Kettenabbruch durch Reaktion mit Wasser
	Alkyltausch zwischen dem Et ₃ O ⁺ und den Methoxygruppen	
	Bildung von Methyl- und Deuteromethylglykosiden	
	Eliminierung zu 1,2-Anhydrozuckern	
	Zersetzung von Et ₃ OSbCl ₆ zu EtCl, Et ₂ O und SbCl ₅	

Da es das Ziel war, Glucane mit permethylierten und unsubstituierten Blöcken aufzubauen, wurden im Anschluss an diese Modellstudien geschützte Cyclodextrinderivate mit Me-CDs kombiniert. Es wurden per-O-benzylierte Cyclodextrine (Bn-CDs) mit Me-CDs in Gegenwart von BF₃·Et₂O oder Et₃OSbCl₆ umgesetzt und das Produkt anschließend in die gewünschten *glcp*-Me₃/*glcp*-(OH)₃-Polymere überführt. Bn-CDs wiesen eine erheblich geringere Reaktivität auf, so dass sie nur langsam in das Polymer eingebaut wurden und die Polymerisationsgrade mit 17 – 19

niedriger waren als bei den $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp}-(\text{Me-}d_3)_3$ -Polymeren. Ein Kettenwachstum zwischen einem 2,3,6-O-benzylisiertem Carboxonium-Ion und einem Bn- β -CD scheint aus sterischen Gründen nicht möglich zu sein.

Die Untersuchungen zeigten, dass die CROP nicht als lebende Polymerisation abläuft und eine Reihe von Nebenreaktionen stattfinden, wodurch die Herstellung von Blockcopolymeren erheblich erschwert wird. Um die Kettentransferreaktion zurückzudrängen, könnte die Cyclodextrinkonzentration durch eine kontinuierliche Zugabe der Edukte hochgehalten werden.

Einen neuen Ansatz eröffneten die Versuche mit Me-CDs und TiCl_4 als Initiator, die statt der gewünschten polymeren Produkte Glycosylchloride lieferte. Mit der Ringöffnung und der anschließenden Verknüpfung der aktivierten, nur eine endständige freie OH-Gruppe tragenden Oligosaccharide wurde eine vielversprechende Methode entwickelt, mit der die beiden Schritte unabhängig voneinander durchgeführt werden können. Zunächst konnte die Ringöffnung von permethylierten, perethylierten und perallylierten Cyclodextrinen durch Variation der TiCl_4 -Konzentration und der Temperatur so optimiert werden, dass weiterer Kettenabbau und die Bildung von β -glykosidischen Bindungen minimiert und Glykosylchloride in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten wurden.

Bei der Verknüpfung der Glykosylchloride, die als Polykondensation mit AgOTf durchgeführt wurde, fungiert das am reduzierenden Ende vorliegende Glykosylchlorid als Glykosyldonor und reagiert mit einer Hydroxylgruppe an einem nicht-reduzierenden Ende. Der nucleophile Charakter der Hydroxylgruppe sollte stark genug sein, um einen Kettentransfer durch die Reaktion eines Glykosyldonors mit einer innerglykosidischen Bindung weitestgehend zu unterdrücken. Diese Selektivität ist neben der besseren Reaktionssteuerung der entscheidende Vorteil gegenüber der CROP. Bei den so hergestellten $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp}-(\text{Me-}d_3)_3$ -Polymeren wurden, verglichen mit denen aus der CROP, deutlich höhere Polymerisationsgrade von 53 bis 68 erzielt, was auf weniger Nebenreaktionen hindeutet. Die Polykondensation von methylierten und allylierten Glykosylchloriden führte zu $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-All}_3$ -Polymeren, die durch eine Deallylierung in die gewünschten $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp}-(\text{OH})_3$ -Polymere umgewandelt werden konnten. Der Gehalt an glcp-Me_3 -Einheiten betrug 43 – 78 %. Durch eine Fraktionierung an Sephadex LH-20 wurde eine Auftrennung der Polymere nach ihrem Polymerisationsgrad und nach dem Methylierungsgrad erreicht. Der mit fallen-

dem Polymerisationsgrad abnehmende Methylierungsgrad lässt vermuten, dass allylierte Glykosylchloride eine geringere Neigung besitzen eine Polykondensation einzugehen. Zur Darstellung von Blockcopolymeren mit einem gleichmäßigeren Aufbau, könnten die Glykosylchloride durch gezielte Glykosylierungen in Diblockcopolymere umgesetzt und diese anschließend zu Multiblockcopolymeren verknüpft werden. Diese Strategie erfordert einen höheren synthetischen Aufwand, würde aber die Synthese von Polymeren mit streng alternierenden Blöcken gleicher Längen ermöglichen. Durch die Auswahl der passenden Glykosyldonoren könnte weiterhin die Stereochemie der neugeknüpften Bindungen beeinflusst werden. Nicht zuletzt besitzen die oligomeren Glykosylchloride das Potential, als wertvolle und leicht zugängliche bifunktionale Bausteine bei der Synthese von komplexeren Glykoarchitekturen wie Stern- und Bürstenstrukturen oder Dendrimeren zu dienen.

8 Summary and Outlook

Polysaccharide derivatives obtained by polymer analogous reaction possess an unordered, in ideal case random distribution of substituents and are complex mixtures. Important properties of such derivatives as solubility or gelling behaviour can be attributed to cooperative interactions. For studying such interaction more systematically, it is of interest to synthesize polysaccharides with a non-statistical distribution of the substituents along the polymer chain. Such derivatives can serve as model compounds to investigate cooperative interactions. For the examination of the thermoreversible gelation, characteristic for methylcellulose, blocklike methylated polysaccharides are interesting model compounds, which are not available by *de novo* syntheses or polymer analogous modifications.

This work scrutinizes two ways of synthesizing blocklike methylated 1,4-glucans starting from cyclodextrin (CD) derivatives: cationic ring opening polymerisation (CROP), and polycondensation of bifunctional oligomeric glycosyl chlorides, which were obtained by ring opening of cyclodextrins.

In cationic ring opening polymerisation the cleavage of the ring and chain growth are achieved in one reaction step. For model studies, first permethylated and perdeuteromethylated cyclodextrins were applied, which are expected to show equal reactivities and to be more appropriate for product analysis. In the presence of $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, or MeOTf as initiators, 1 : 1 mixtures of these CDs could be converted into linear 1,4-glucans.

For characterization the average degree of polymerisation and the content of β -glycosidic linkages of $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(Me-d}_3)_3$ -polymers were determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy and gas chromatography after labeling and complete degradation. The average block lengths were deduced from the disaccharide pattern analyzed after partial hydrolysis by ESI-MS. The hydrolysis step was investigated on bias effects due to the presence of α - and β -glucosidic linkages. Measurements of the cleavage rate of inner-glycosidic linkages of permethylated maltose and cellobiose showed that α -glycosidic linkages react faster in aqueous hydrolysis and

methanolysis. Since β -glycosidic linkages are not equally distributed along the polymer chain, partial degradation does not occur randomly and thus does not provide the absolute block lengths, but are only suitable for semi-quantitative comparison. Furthermore, the influence of end groups has to be taken into account at low DP values.

The best results with respect to the degree of polymerisation were obtained from the reaction of permethylated and perdeuteromethylated cyclodextrins with $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (DP up to 36). Besides the polymerisation, the formation of up to 20 % of an isomeric cyclodextrin derivative, carrying one β -glycosidic linkage, was observed. Its formation is likely to proceed via ring-opening followed by recyclisation of the oligomeric carboxonium ion and anomerisation. As observed with the other initiators, chain transfer reaction occurs during the polymerisation and causes loss of the block structure. A change of solvent polarity as well as the addition of water or methanol as co-initiators did not suppress the chain transfer reaction compared to the chain growth. The highest average block lengths that were observed at complete conversion were about five.

Tab. 8-1: Overview over the identified side-reactions during CROP of permethylated and perdeuteromethylated cyclodextrins

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	$\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$	MeOTf
Chain transfer reaction	Chain transfer reaction	Chain transfer reaction
Formation of a β -cyclodextrin derivative with one β -glycosidic linkage	Formation of a β -cyclodextrin derivative with one β -glycosidic linkage	Termination of the chain growth by residual water
	Alkyl exchange between Et_3O^+ and methoxy groups	
	Formation of methyl and deuteromethyl glycosides	
	Formation of 1,2-anhydrosugars	
	Decomposition of $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ to EtCl , Et_2O and SbCl_5	

With $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$, polymerisation started after an incubation period of one to two hours and then proceeded with high reaction rate. Because of the high reactivity, several side reactions took place resulting in a decrease of the DP. The side reactions which could be identified by chromatographic and spectroscopic methods

are summarized in Tab. 8-1. Triethyloxonium-ions undergo alkyl exchange with the methoxy-groups of the carbohydrates as proved by the occurrence of *O*-ethyl groups in the polymer. The observed formation of methyl- and deuteriomethyl glycosides also indicates an alkyl exchange. Furthermore, an elimination reaction to 1,2-anhydro-sugars took place. Since the products mainly showed a free 4-OH at the non-reducing end, protons are assumed to be the actual initiators, presumably formed during the incubation period. The formation of the above mentioned isomeric cyclodextrin derivative was also observed with $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$, but to a smaller extent. As side reaction of only the initiator its decomposition to EtCl , Et_2O and SbCl_5 was detected.

Methyltriflate, MeOTf , also initiates the ring opening and chain transfer, but polymerisation was hardly observed. The average DP was only between 7 and 8. Since only 0,3 eq. MeOTf were applied, another initiator must have been participated in the reaction. The formation of oligosaccharides with 1-OH and 4-OH end groups indicates that protons played a vital role in this reaction. Presumably, water included in the cyclodextrin as guest molecules, is the proton source. It could be shown that methyl triflate is neither hydrolysed nor able to methylate free hydroxy groups under the reaction conditions.

Following the goal to produce glucans with permethylated and unsubstituted sequences permethylated CDs were submitted to CROP with reversibly protected CDs. Perbenzylated cyclodextrins were successfully reacted with permethylated cyclodextrins in the presence of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ or $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ and subsequently debenzylated in order to obtain the desired $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp}-(\text{OH})_3$ -polymers. Bn-CDs were less reactive than the methylated analogous and therefore were incorporated more slowly into the polymer. The degrees of polymerisation were in the range 17 - 19. A propagating step between an oligomeric carboxonium ion carrying a benzylated reducing end and a perbenzylated cyclodextrin was not observed.

Conclusively, the investigations revealed that the CROP of cyclodextrins does not proceed in a living manner and several side reactions have to be taken into account complicating the synthesis of blockcopolymers. It might be useful to keep the cyclodextrin concentration at a high level by continuous addition of the educts in order to reduce the chain transfer reaction.

A new approach was disclosed by the TiCl_4 -promoted ring opening of cyclodextrin derivatives, which yielded bifunctional oligomeric glycosyl chlorides instead of polysaccharides. Based on this ring opening of CD derivatives to activated oligosaccharides and subsequent polycondensation a powerful pathway to glyco-structures was developed, in which the two steps are carried out independently. First, the ring opening of permethylated, perethylated and perallylated cyclodextrins was optimised by changing the temperature and the concentration of TiCl_4 . The glycosyl chlorides obtained in good to excellent yields, further degradation and formation of β -glycosidic linkage was minimized.

When linking the glycosyl chlorides in the AgOTf-promoted polycondensation, the chloride as the glycosyl donor reacts with the hydroxy group at the non-reducing end of another macromonomer. The nucleophilicity of the hydroxy groups is expected to be strong enough to suppress the attack of a carboxonium ion of an inner-glycosidic linkage. Besides the easier adjustment, the selectivity of this strategy is the decisive advantage compared to CROP. The degree of polymerisation of the $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(Me-d}_3)_3$ -polymers were between 53 and 68. The polycondensation of methylated and allylated glycosyl chlorides led to $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-All}_3$ -polymers that after deprotection gave $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(OH)}_3$ -polymers. The content of glcp-Me_3 units in the polymeric product was 43 - 78 %. Fractionation of the mixtures according to DP and the degree of methylation was achieved on Sephadex LH-20. The decrease of the degree of methylation with decreasing DP indicated, that the allylated glycosyl chlorides are less reactive than the methylated ones.

In order to synthesise polymers with a more regular composition, future work could involve the preparation of diblock copolymers by specific glycoside formation and subsequent polycondensation to multiblockcopolymers. This strategy requires multiple transformations, but enables the synthesis of strictly alternating block-copolymers. Furthermore, the stereochemistry of the newly-formed linkages can be influenced by the proper choice of glycosylation procedure.

Finally, the glycosyl chlorides are potential and easily accessible building blocks for the synthesis of more complex glyco-structures like stars, brushes or dendrimers.

9 Material und Methoden

9.1 Chemikalien

Die Chemikalien wurden von den Firmen Acros Organics, Fluka, Merck und Sigma-Aldrich bezogen. α -, β - und γ -Cyclodextrin wurden von Herrn Prof. König, Universität Hamburg, zur Verfügung gestellt. Das verwendete CD_3I stammte von der Firma Deutero, Sephadex LH-20 von Fluka.

Bei den für die säulenchromatographische Reinigung verwendeten Lösungsmitteln handelte es sich um Fassware, die durch Destillation gereinigt wurden. Die zu Synthese-Zwecken eingesetzten Lösungsmittel besaßen HPLC-, p.S.- oder p.A.-Qualität. Bei dem verwendeten Dichlormethan wurde darauf geachtet, dass es mit Amylen und nicht mit Methanol stabilisiert war. Dichlormethan und Toluol wurde mehrere Stunden unter Rückfluss über Calciumhydrid getrocknet und auf Molsieb 4 Å destilliert.

9.2 Geräte und Materialien

Dünnschichtchromatographie:

Plattenmaterial: DC-Alufolien 20 x 20 cm Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck

Detektion: Tauchen in 10 %ige ethanolische Schwefelsäure und anschließende Verkohlung

Anmerkung: Bei Verwendung von Hexan / Aceton als Laufmittel können abhängig von der Reinheit beider Lösungsmittel bzw. deren Wassergehalt große Schwankungen auftreten.

Säulenchromatographie (Polymer **109** und **110**):

Pumpe:	Merck Hitachi L 6000
Detektor:	Merck Differential Refractometer RI-71
Integrator:	Merck Hitachi D-2500 Chromato-Integrator
Säule:	Sephadex LH-20, l = 90 cm, d = 4 cm
Eluent:	Methanol (1 mL / min)

Festphasenextraktion:

Kartuschen:	Bakerbond spe Cyano (CN) 3 mL, 500 mg
Elutionsmittel:	Hexan / Chloroform (2:1, v/v) für Me-CDs Chloroform für glcp-Me ₃ /glcp-(Me-d ₃) ₃ -Polymere

Anmerkung: Die zur Elution der Me-CDs erforderliche Zusammensetzung kann je nach Qualität bzw. Wassergehalt stark schwanken

Hochleistungsflüssigchromatographie:

Pumpe:	Beckman System Gold HPLC
Autosampler	Beckman System Gold HPLC
Säule:	Phenomenex Gemini 5 µm RP 18, 250 x 4,5 mm
Detektor:	PL-ELS 2100 von Polymer Laboratories
Gasfluss:	Stickstoff (1,6 L/min)
Verdampfungstemperatur:	55 °C
Verneblungstemperatur:	40 °C
Eluent:	Methanol (0,8 mL/min)
Injektionsvolumen:	20 µL

Gaschromatographie

GC 1: HRGC 5160 Mega Series, Carlo Erba
GC 2: GC 6000 Vega Series 2, Carlo Erba
Säule: Chrompack, CPSIL8CB, 25 m, mit retention gap (1,5 m)
ID: 0,25 mm FD: 0,25 µm
Injektor: On-Column
Injektionsvolumen: 1 µL
Trägergas: GC 1: He (80 kPa)
GC 2: Wasserstoff (80 kPa)
Detektor: FID, 300 °C
Brenngase: Wasserstoff (45 kPa), Synthetische Luft (70 kPa)
Integrator: Merck-Hitachi D-2000 Chromatointegrator, Hitachi Ltd.
Temperaturprogramme:
T-Progr. 1: 1 min 60 °C, 20 °C/min → 130 °C, 4 °C/min → 290 °C, 20 min 290 °C
T-Progr. 2: 1 min 60 °C, 20 °C/min → 200 °C, 2 °C/min → 290 °C, 20 min 290 °C

GC-MS:

Gerät 1: Hewlett Packard 5890A / Finnegan TSQ 700
Säule: ZB1, phenomenex, 30 m x 0,32 mm ID, t_f = 0,25 µm
Injektor: split / splitless
Injektortemperatur: 250 °C
Injektionsvolumen: 1 µL
Trägergas: Helium (1,6 mL/min)
Transfer Line: 250 °C
Ion source: 150 °C
Ionisationsspannung: 70 eV

Gerät 2: Agilent 6890 / JOEL GCmate II
Säule: J&W HP-5, 30 m x 0,32 mm ID, t_f = 0,25 µm
Injektor: split (10:1)
Injektortemperatur: 250 °C

Injektionsvolumen: 1 μ L
 Trägergas: Helium (1,5 mL / min)
 Transfer Line: 250 °C
 Ion source: 180 °C
 Ionisationsspannung: 70 eV

Gerät 3: Agilent 6890 / JMS-T100GC (GC AccuTOF, JOEL)
 Säule: J&W HP-5, 30 m x 0,32 mm ID, t_f = 0,25 μ m
 Injektor: split (10:1)
 Injektortemperatur: 250 °C
 Injektionsvolumen: 1 μ L
 Trägergas: Helium (1,0 mL / min)
 Transfer Line: 270 °C
 Detektorspannung: 2000 V
 Reagenzgas: Ammoniak 3.8 (0,5 mL/min)

ESI-Massenspektrometrie:

Gerät: Esquire-LC, Bruker Daltronik GmbH, Bremen
 Software: Bruker DataAnalysis Esquire-LC, Bruker Daltronik GmbH, Bremen

Flow Rate:	100 – 150 μ L/h	Cap Exit	120 V
Modus:	positiv	Cap Exit Offset:	90 V
Dry Gas:	4 L/min	Skim 1:	30 V
Dry Temperature:	325 °C	Skim 2:	10 V
Capillary:	-3500 V	Trap Drive:	50,4
End Plate Offset:	-500 V	Cut Off:	m/z 55
Nebulizer Gas:	N ₂ , 10 psi		

NMR-Spektroskopie

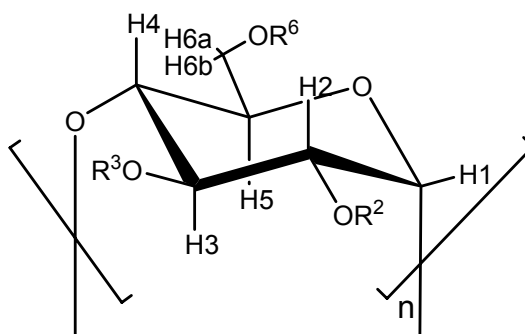
Gerät: 400 MHz Advance-Spektrometer, Bruker Daltronik GmbH
Messfrequenz: 400,13 MHz (^1H), 100,61 MHz (^{13}C) 188,1 MHz (^{19}F)
Lösungsmittel: CDCl_3 , CD_2Cl_2

IR-Spektroskopie

Gerät: Bruker Tensor 27
Technik: Diamant - ATR

9.3 Synthesevorschriften

9.3.1 Derivatisierung von Cyclodextrinen



9.3.1.1 Permethylierte und perdeuteromethylierte Cyclodextrine (1 – 6)

Die Permethylierung der Cyclodextrine wurde, mit geringen Modifizierungen, nach der Methode von Ciucanu und Kerek durchgeführt^[71]. Zu einer Lösung von Cyclodextrin (1 g, 6,2 mmol AGU, bei 70 °C für 12 h getrocknet) in DMSO (28 mL) wurden unter Stickstoff frisch gemörseretes NaOH (2,25 g, 56 mmol, 3 eq. / OH) und nach 10 minütigem Rühren Methyljodid (3,5 mL, 56 mmol, 3 eq. / OH) zugegeben. Die Perdeuteromethylierung erfolgte analog mit deuteriertem Methyljodid (CD_3I). Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurden nochmals NaOH (1,1 g, 27,5 mmol, 1,48 eq. / OH) und CH_3I (1,7 mL, 28 mmol, 1,5 eq. / OH) zugegeben. Nach einer

Gesamtreaktionszeit von 48 h wurde überschüssiges CH_3I im Hochvakuum entfernt und die Suspension in Eiswasser (150 mL) gegossen um die Reaktion zu beenden. Die Isolierung des Rohproduktes erfolgte durch Extraktion mit Dichlormethan (3 x 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (3 x 300 mL), über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuumrotationsverdampfer und im Hochvakuum entfernt.

Als Ausbeute ist der Bereich, in dem die verschiedenen Ansätze lagen, angegeben.

*Hexakis-[2,3,6-tri-O-methyl- α -cyclodextrin] (Me_{18} - α -CD, **1**)*

Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie an Sephadex LH-20 mit CH_2Cl_2 / MeOH (2:1, v/v).

Ausbeute: 80 – 85 %

Elementaranalyse für Me_{18} - α -CD ($\text{C}_{54}\text{H}_{96}\text{O}_{30}$): Berechnet: C (52,92 %), H (7,91 %), Gefunden: C (52,97 %), H (8,21 %). DC (Aceton (Fass) / Hexan (HPLC), 2:1, v/v): R_f 0,78; ESI-MS: m/z 1248 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 636 $[\text{M} + 2 \text{Na}]^{2+}$ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3,16 (dd, 6 H, $^3J_{1,2} = 3,2$ Hz, $^3J_{2,3} = 9,6$ Hz, H2), δ 3,39 (s, 18 H, C^6OCH_3), δ 3,49 (s, 18 H, C^2OCH_3), δ 3,55 (m, 12 H, H3 und H6a), δ 3,65 (m, 24 H, C^3OCH_3 und H4), δ 3,82 (m, 12 H, H5 und H6b), δ 5,07 (d, 6 H, $^3J_{1,2} = 3,2$ Hz, H1)^[146].

*Hexakis-[2,3,6-tri-O-(methyl- d_3)- α -cyclodextrin] ($(\text{Me-d}_3)_{18}$ - α -CD, **2**)*

Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie an Sephadex LH-20 mit CH_2Cl_2 / MeOH (2:1, v/v).

Ausbeute: 80 – 85 %

DC (Aceton (Fass) / Hexan (HPLC), 2:1, v/v): R_f 0,68; ESI-MS: m/z 1302 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 663 $[\text{M} + 2 \text{Na}]^{2+}$ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3,17 (dd, $^3J_{1,2} = 3,2$ Hz, $^3J_{2,3} = 9,6$ Hz, 6 H, H2), δ 3,56 (m, 12 H, H3 und H6a), δ 3,70 (dd, 6 H, H4), δ 3,82 (m, 12 H, H5 und H6b), δ 5,05 (d, $^3J_{1,2} = 3,2$ Hz, 6 H, H1).

Heptakis-[2,3,6-tri-O-methyl-β-cyclodextrin] (Me₂₁-β-CD, 3)

Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisation aus Hexan / Aceton.

Ausbeute: 90 – 100 %

Elementaranalyse für Me₂₁-β-CD (C₆₃H₁₁₂O₃₅): Berechnet: C (52,92 %), H (7,91 %), Gefunden: C (53,17 %), H (8,10 %); DC (Aceton (Fass) / Hexan (HPLC), 2:1, v/v): R_f 0,73; ESI-MS: *m/z* 1451 [M + Na]⁺, 737 [M + 2 Na]²⁺; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,18 (d, ³J_{1,2} = 3,5 Hz, ³J_{2,3} = 9,5 Hz, 7 H, H2), δ 3,38 (s, 21 H, C⁶OCH₃), δ 3,51 (m, 28 H, H3 und C²OCH₃), δ 3,59 (m, 14 H, H4 und H6a), δ 3,65 (s, 21 H, C³OCH₃), δ 3,84 (m, 14 H, H5 und H6b), δ 5,13 (d, ³J_{1,2} = 3,5 Hz, 7 H, H1)^[147]

Heptakis-[2,3,6-tri-O-(methyl-d₃)-β-cyclodextrin] ((Me-d₃)₂₁-β-CD, 4)

Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisation aus Hexan / Aceton.

Ausbeute: 90 – 98 %

DC (Aceton (Fass) / Hexan (HPLC), 2:1, v/v): R_f 0,66; ESI MS: *m/z* 1515 [M + Na]⁺, 767 [M + 2 Na]²⁺; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,18 (d, ³J_{1,2} = 3,5 Hz, ³J_{2,3} = 9,5 Hz, 7 H, H2), δ 3,51 (dd, 7 H, H3), δ 3,62 (m, 14 H, H4 und H6a), δ 3,85 (m, 14 H, H5 und H6b), δ 5,13 (d, ³J_{1,2} = 3,5 Hz, 7 H, H1)

Octakis-[2,3,6-tri-O-methyl-γ-cyclodextrin] (Me₂₄-γ-CD, 5)

Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie an Sephadex LH-20 mit CH₂Cl₂ / MeOH (2:1, v/v).

Ausbeute: 80 – 85 %

Elementaranalyse für Me₂₄-γ-CD (C₇₂H₁₂₈O₄₀): Berechnet: C (52,92 %), H (7,91 %), Gefunden: C (52,56 %), H (7,90 %); DC (Aceton (Fass) / Hexan (HPLC), 2:1, v/v): R_f 0,56; ESI-MS: *m/z* 1656 [M + Na]⁺, 840 [M + 2 Na]²⁺; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,22 (dd, ³J_{1,2} = 3,6 Hz, ³J_{2,3} = 9,7 Hz, 8 H, H2), δ 3,38 (s, 24 H, C⁶OCH₃), δ 3,52 (s, 24 H, C²OCH₃), δ 3,56 (m, 16 H, H3 und H6a), δ 3,66 (s, 24 H, C³OCH₃), δ 3,70 (dd, 8 H, H4), δ 3,77 (m, 8 H, H5), δ 3,87 (dd, ³J_{6a,6b} = 10,4 Hz, ³J_{5,6b} = 3,4 Hz, 8 H, H6b), δ 5,24 (d, ³J_{1,2} = 3,6 Hz, 8 H, H1)

Octakis-[2,3,6-tri-O-(methyl-d₃)-γ-cyclodextrin] (Me-d₃)₂₄-γ-CD, 6)

Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie an Sephadex LH-20 mit CH₂Cl₂ / MeOH (2:1, v/v).

Ausbeute: 80 – 85 %

DC (Aceton (Fass) / Hexan (HPLC), 2:1, v/v): R_f 0,43; ESI-MS: *m/z* 1729 [M + Na]⁺, 876 [M + 2 Na]²⁺; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,21 (dd, ³J_{1,2} = 3,6 Hz, ³J_{2,3} = 9,7 Hz, 8 H, H₂), δ 3,56 (m, 16 H, H₃ und H_{6a}), δ 3,70 (dd, 8 H, H₄), δ 3,77 (m, 8 H, H₅), δ 3,87 (dd, ³J_{6a,6b} = 10,4 Hz, ³J_{5,6b} = 3,4 Hz, 8 H, H_{6b}), δ 5,24 (d, ³J_{1,2} = 3,6 Hz, 8 H, H₁)

9.3.1.2 Perethyliertes β-Cyclodextrin (7)

Die Ethylierung von 3,05 g β-Cyclodextrin (18 mmol AGU) nach der in Kapitel 9.3.1.1 beschriebenen Methode mit Ethyliodid (EtI) lieferte nur unvollständig ethyliertes Produkt. Daher wurde nach Extraktion die Ethylierung mit NaOH (6 g, 150 mmol) und Ethyliodid (9 mL, 113 mmol) in DMSO (80 mL) wiederholt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Hexan / Aceton (2:0,7 v/v) gereinigt.

Ausbeute: 3,22 g Et₂₁-β-CD (1,87 mmol, 70 %)

Elementaranalyse für Et₂₁-β-CD (C₈₄H₁₅₄O₃₅): Berechnet: C (58,50 %), H (9,02 %). Gefunden: C (59,00 %), H (9,41 %); DC (Hexan (HPLC) / Aceton (Fass), 2:0,7, v/v): R_f 0,62; ESI-MS: 1746 [M + Na]⁺, 885 [M + 2 Na]²⁺; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,22 (m, 63 H, -OCH₂CH₃), δ 3,29 (dd, ³J_{1,2} = 3,5 Hz, ³J_{2,3} = 9,6 Hz, 7 H, H₂^{CD}), δ 3,52 (m, 21 H, C⁶OCH₂CH₃, H₃^{CD}), δ 3,76 (m, 42 H, H₄^{CD}, H_{6a}^{CD}, C²OCH₂CH₃ und C³OCH₂CH₃), δ 3,96 (m, 7 H, H₅^{CD}), δ 4,05 (dd, ³J_{5,6b} = 7,1 Hz, ²J_{6a,6b} = 8,7 Hz, 7 H, H_{6b}^{CD}), δ 5,23 (d, ³J_{1,2} = 3,5 Hz, 7 H, H₁^{CD}).

9.3.1.3 Perallylierte Cyclodextrine (8, 9)

Das jeweilige Cyclodextrin (2,51 g, 15,5 mmol AGU) wurde in einem Zweihalskolben mit Kühler und Tropftrichter unter Stickstoff in frisch destilliertem DMF (44 mL, 20 mL/mmol CD) gelöst und mit entöltem Natriumhydrid (3,9 g, 163 mmol, 3,5 eq./OH) versetzt. Die Suspension wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend tropfenweise mit Allylbromid (14 mL, 162 mmol, 3,5 eq./OH) versetzt.

Die Temperatur wurde zwischen 35 – 40 °C gehalten. Da die Reaktion nach einer Inkubationsphase ein stark exothermes Verhalten zeigte, war auf stete Temperaturkontrolle und moderate Kühlung zu achten. Die Suspension wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und nach 24 h erneut mit NaH (3,9 g) und Allylbromid (14 mL) versetzt. Nach einer Gesamtreaktionszeit von 2 Tagen wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (12,5 mL) beendet und die Suspension in Wasser (0,5 L) gegossen. Die Isolierung und Reinigung erfolgte durch Extraktion mit Dichlormethan (3 x 100 mL) und Waschen mit Wasser (3 x 400 mL). Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer und im Hochvakuum entfernt^[72].

Heptakis-[2,3,6-tri-O-allyl-β-cyclodextrin] (All₁₈-β-CD, 8)

Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether / Ethylacetat (2:1) für die erste und Petrolether / Ethylacetat (1:1) für die zweite Säule.

Ausbeute aus 2,51 g β-CD: 3,16 g (1,6 mmol, 72,4 %)

DC (Petrolether / Ethylacetat, 2:1, v/v): R_f 0,57. ESI-MS: *m/z* 1998 [M + Na]⁺, 1010.5 [M + 2 Na]²⁺. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,38 (dd, ³J_{1,2} = 3,5 Hz, ³J_{2,3} = 9,1 Hz, 7 H, H₂), δ 3,62 (d, ²J = 10,6 Hz, 7 H, H_{6b}), δ 3,68 – 3,87 (m, 21 H, H₃ und H₄ und H₅), δ 3,94 (dd, ²J_{6a,6b} = 10,4 Hz, ³J_{5,6a} = < 1 Hz, 7 H, H_{6a}), δ 4,02 (dd, ³J = 5,5 Hz, ⁴J = 1,3 Hz, 14 H, -OCHHCH=CH₂), δ 4,19 (dd, ³J = 4,6 Hz, ⁴J = 1,1 Hz, 14 H, -OCHHCH=CH₂), δ 4,30 (ddd, ²J = 12,2 Hz, ³J = 5,8 Hz, ⁴J = < 1,0 Hz, 7 H, -OCHHCH=CH₂), δ 4,53 (ddd, ²J = 12,2 Hz, ³J = 5,4 Hz, ⁴J = < 1,0 Hz, 7 H, -OCHHCH=CH₂), δ 5,06 – 5,36 (m, 49 H, -OCH₂CH=CH₂ und H₁), δ 5,82 – 6,13 (m, 21 H, -OCH₂CH=CH₂)^[148]

Octakis-[2,3,6-tri-O-allyl-γ-cyclodextrin] (All₂₄-γ-CD, 9)

Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether / Ethylacetat (3:1).

Ausbeute aus 1,00 g γ-CD: 0,73 g (0,32 mmol, 42 %)

Elementaranalyse für All₂₄-γ-CD (C₁₂₀H₁₇₆O₄₀): C (63,80 %), H (7,87 %). Gefunden: C (64,32 %), H (8,18 %); DC (Petrolether / Ethylacetat, 3:1, v/v): R_f 0,67; ESI-MS: 1151 [M+2Na]²⁺. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,36 (dd, ³J_{1,2} = 3,7 Hz, ³J_{2,3} = 9,50 Hz, 8 H, H₂), δ 3,59 (d, ²J = 10,4 Hz, 8 H, H_{6b}), δ 3,64 – 3,80 (m, 24 H, H₃ und H₄ und H₅),

δ 3,88 (dd, $^2J_{6a,6b} = 9,8$ Hz, $^3J_{5,6a} = 1,3$ Hz, 8 H, H6a), δ 3,96 (ddd, $^2J = 13,0$ Hz, $^3J = 5,9$ Hz, $^4J = 1,3$ Hz, 8 H, -OCHHCH=CH₂), δ 4,02 (ddd, $^2J = 13,0$ Hz, $^3J = 5,3$ Hz, $^4J = 1,4$ Hz, 8 H, -OCHHCH=CH₂), δ 4,16 (dd, $^3J = 5,8$ Hz, $^4J = 1,1$ Hz, 16 H, -OCHHCH=CH₂), δ 4,25 (ddd, $^2J = 13,5$ Hz, $^3J = 5,7$ Hz, $^4J = 1,4$ Hz, 8 H, -OCHHCH=CH₂), δ 4,51 (ddd, $^2J = 11,9$ Hz, $^3J = 5,3$ Hz, $^4J = 1,1$ Hz, 8 H, -OCHHCH=CH₂), δ 5,04 – 5,29 (m, 56 H, -OCH₂CH=CH₂ und H1), δ 5,80 – 6,08 (m, 24 H, -OCH₂CH=CH₂)^[148]

9.3.1.4 Perbenzylierte Cyclodextrine (10, 11)

Das Cyclodextrin (1,07 g, 6,6 mmol AGU) wurde in DMF (17 mL) gelöst und mit entöltem Natriumhydrid (2,67 g, 111,1 mmol, 5,3 eq./OH) versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde bei 0 °C Benzylbromid (12 mL, 101 mmol, 4,8 eq./OH) zugetropft. Die entstandene viskose Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und nach 18 h erneut mit Benzylbromid (6,5 mL, 54,5 mmol, 2,6 eq./OH) versetzt. Die Reaktion wurde nach einer Gesamtreaktionsdauer von 3 d durch Zugabe von Methanol und Wasser abgebrochen. Die Isolierung erfolgte durch Extraktion mit Diethylether (3 x 150 mL). Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen (4 x 400 mL), über Na₂SO₄ getrocknet und am Vakuumrotationsverdampfer und im Hochvakuum zur Trockene eingengt. Die Reinigung erfolgte bei beiden Derivaten säulenchromatographisch mit Petrolether / Ethylacetat (6:1, v/v für die erste und 3:1, v/v, für die zweite Säule) an Kieselgel^[74].

Heptakis-[2,3,6-tri-O-benzyl-β-cyclodextrin] (Bn₂₁-β-CD, 10)

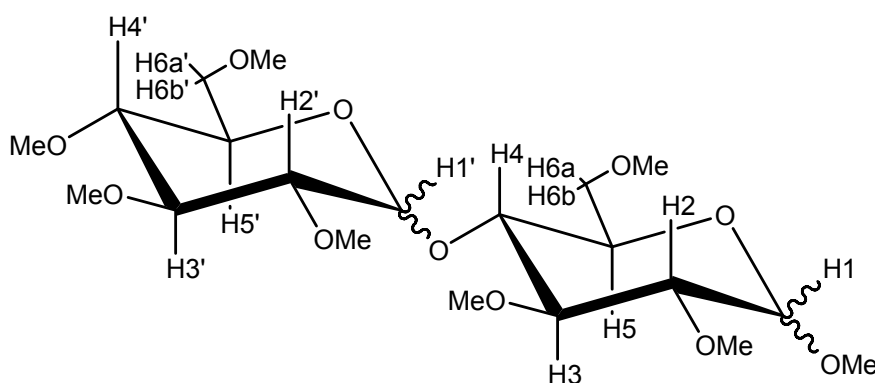
Ausbeute aus 1,07 g β-CD: 1,20 g (0,40 mmol, 42 %)

DC (Petrolether / Ethylacetat, 3:1, v/v): R_f 0,57; ESI-MS: m/z 1535 [M + 2 Na]²⁺. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,45 (dd, $^3J_{1,2} = 3,4$ Hz, $^3J_{2,3} = 9,1$ Hz, 7 H, H2), δ 3,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 7 H), δ 3,85 – 4,11 (m, 28 H), δ 4,27 – 4,55 (m, 28 H), δ 4,73 (d, $J = 11,1$ Hz, 7 H), δ 5,03 (d, $J = 11,1$ Hz, 7 H), δ 5,17 (d, $^3J_{1,2} = 3,5$ Hz, 7 H, H1), δ 7,00 – 7,25 (m, 105 H, H-Phenyl)

Octakis-[2,3,6-tri-O-benzyl- γ -cyclodextrin] (Bn₂₄- γ -CD, 11)

Ausbeute aus 1,00 g γ -CD: 1,04 g (0,30 mmol, 39 %)

DC (Petrolether / Ethylacetat, 3:1, v/v): R_f 0,58; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,50 (m, 16 H), δ 3,68 – 4,10 (m, 32 H), δ 4,45 – 4,58 (m, 32 H), δ 4,78 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), δ 5,15 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), δ 5,23 (d, $^3J_{1,2}$ = 3,5 Hz, 1 H, H1), δ 7,00 – 7,36 (m, 120 H, H-Phenyl)

9.3.2 Permethylierung von Disacchariden**9.3.2.1 Methyl-2,3,4,6-hepta-O-methyl- β -D-cellobiosid (25 β)**

Cellobiose (0,8270 g, 2,42 mmol) wurde mehrere Stunden bei 70 °C im Vakuum getrocknet und in DMSO (28 mL) gelöst. Nach Zugabe von frisch gemörsertem NaOH (2,25 g, 56,3 mmol, 3 eq. / OH) und CH₃I (3,5 mL, 56,0 mmol, 3 eq. / OH) wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt bevor ein zweites Mal NaOH (1,12 g, 28 mmol, 1,5 eq. / OH) und CH₃I (1,75 mL, 28 mmol, 1,5 eq. / OH) zugegeben wurde. Nach einer Gesamtreaktionszeit von 48 h wurde die Suspension in Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert (3 x 100 mL). Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit Wasser gewaschen (3 x 400 mL), über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuumrotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes und Trennung der Anomere erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan / Aceton (3:2, v/v). Nach der

Reinigung konnte **25 β** anomenenrein erhalten werden. Der Anteil an **25 β** in der Fraktion mit **25 α** als Hauptbestandteil betrug 6,1 %.

α -Anomer (25 α):

DC (Aceton (Fass) / Hexan (HPLC), 3:2, v/v): R_f 0,49; ESI-MS: m/z 477 $[M + Na]^+$; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2,95 (dd, $^3J_{1',2'} = 8,0$ Hz, $^3J_{2',3'} = 8,8$ Hz, 1 H, H2'), 3,13 (dd, $^3J = 7,7$ Hz, $^3J = 9,0$ Hz, 1 H), δ 3,19 – 3,26 (m, $^3J = 3,7$ Hz, 3 H, H2 und H?), δ 3,40 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,41 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,42 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,51 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,53 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,53 (m, 1 H), δ 3,57 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,58 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,60 – 3,63 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,60 – 3,69 (m, 5 H), δ 3,77 (m, 1 H), δ 4,29 (d, $^3J_{1',2'} = 7,9$ Hz, 1 H, H1'), δ 4,83 (d, $^3J_{1,2} = 3,7$ Hz, 1 H, H1) Protonen der nicht-reduzierenden Einheit sind mit Hx' gekennzeichnet^[149,150].

β -Anomer (25 β):

Ausbeute: 0,7145 mg (1,57 mmol, 65 %)

DC (Aceton (Fass) / Hexan (HPLC), 3:2, v/v): R_f 0,55; ESI-MS: m/z 477 $[M + Na]^+$; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2,93 (dd, $^3J_{1',2'} = 7,9$ Hz, $^3J_{2',3'} = 8,9$ Hz, 1 H, H2'), δ 3,02 (dd, $^3J_{1',2'} = 7,8$ Hz, $^3J_{2',3'} = 9,0$ Hz, 1 H, H2), δ 3,13 (dd, $^3J = 7,8$ Hz, 1 H), δ 3,16 – 3,27 (m, 3H), δ 3,33 – 3,43 (m, 2 H), δ 3,39 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,40 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,52 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,53 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,55 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,57 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,58 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,58 (m, 1 H), δ 3,63 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,59 – 3,68 (m, 2 H), δ 3,70 (m, 2 H), δ 4,17 (d, $^3J_{1,2} = 7,8$ Hz, 1 H, H1), δ 4,31 (d, $^3J_{1',2'} = 7,9$ Hz, 1 H, H1'). Protonen der nicht-reduzierenden Einheit sind mit Hx' gekennzeichnet^[149,150].

9.3.2.2 Methyl-2,3,4,6-hepta-O-methyl- β -D-maltosid (27 β)

0,6025 g Maltose (1,76 mmol) wurden nach der Vorschrift in Kapitel 9.3.2.1 permethyliert und gereinigt. Während **27 β** in reiner Form erhalten wurde, trat bei **27 α** eine Co-Elution mit **27 β** oder per-O-methylierter Maltotriose (ESI-MS: m/z 681 $[M + Na]^+$) auf. Maltotriose war als Verunreinigung im Ausgangsprodukt enthalten.

α -Anomer (**27 α**):

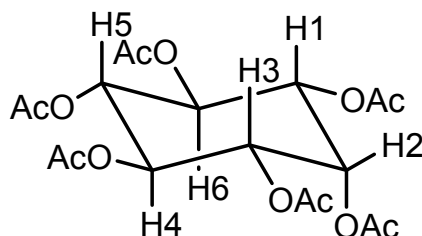
DC (Aceton (Fass) / Hexan (HPLC), 3:2, v/v): R_f 0,52

β -Anomer (**27 β**):

Ausbeute: 0,4268 g (0,94 mmol, 53 %).

DC (Aceton (Fass) / Hexan (HPLC), 3:2, v/v): R_f 0,58; ESI-MS: m/z 477 $[M + Na]^+$; 1H -NMR (CD_3Cl): δ 3,06 (dd, $^3J_{1,2} = 7,8$ Hz, $^3J_{2,3} = 9,1$ Hz, 1 H, H2), δ 3,20 (dd, $^3J_{1',2'} = 3,8$ Hz, $^3J_{2',3'} = 9,8$ Hz, 1 H, H2'), δ 3,27 (dd, $^3J = 9,0$ Hz, $^3J = 10,0$ Hz, 1 H, H4), δ 3,33 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,38 – 3,46 (m, 3 H), δ 3,40 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,50 – 3,63 (m, 5 H), δ 3,52 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,54 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,54 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,55 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,56 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,65 (s, 3 H, -OCH₃), δ 3,83 (dd, $^3J = 8,8$ Hz, $^3J = 9,7$ Hz, 1H, H4'), δ 4,15 (d, $^3J_{1,2} = 7,8$ Hz, 1 H, H1), δ 5,65 (d, $^3J_{1',2'} = 3,8$ Hz, 1 H, H1')^[149,150].

9.3.3 Hexa-O-acetyl-*myo*-inosit (**28**)



Die Acetylierung von *myo*-Inosit (235,4 mg, 1,31 mmol) erfolgte in einem 5 mL V-Vial mit Acetanhydrid (3,4 mL) und Pyridin (1,4 mL) über 6 h bei 90 °C. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die braune Lösung mit Wasser (200 mL) versetzt und mit Na₂CO₃ (3 g) neutralisiert. Nach Extraktion mit Dichlormethan (4 x 100 mL) und Waschen mit Wasser (2 x 200 mL) wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Zur Reinigung des Rohproduktes wurde es aus Acetanhydrid (7 mL) umkristallisiert, die

Suspension in Wasser (50 mL) gegossen, der kristalline Niederschlag über einen Büchner-Trichter abfiltriert und mit Wasser neutral gewaschen.

Ausbeute: 0,4743 g (1,10 mmol, 84,0 %).

DC (Toluol / Methanol, 9:1, v/v): R_f 0,42; ESI-MS: m/z 455,1 $[M + Na]^+$; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2,00 (s, 6 H, 2 x $-OC(O)CH_3$), δ 2,01 (s, 6 H, 2 x $-OC(O)CH_3$), δ 2,02 (s, 3 H, $-OC(O)CH_3$), δ 2,21 (s, 3 H, $-OC(O)CH_3$), δ 5,09 (dd, $^3J_{1,2} = ^3J_{2,3} = 2,8$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{3,4} = 10,4$ Hz, 2 H, H1 und H3), δ 5,18 (t, $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 9,8$ Hz, 1 H, H5), δ 5,50 (t, $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = ^3J_{1,6} = 10,2$ Hz, 2 H, H4 und H6), δ 5,61 (t, $^3J_{1,2} = ^3J_{2,3} = 2,8$ Hz, 1 H, H2)

9.4 Untersuchungen zur Lactonbildung

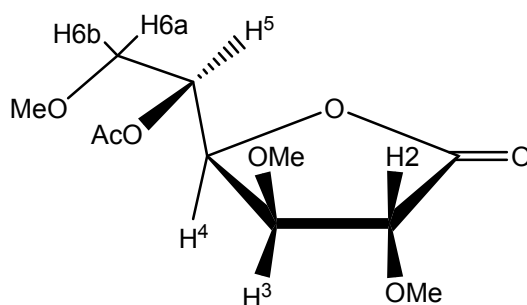
9.4.1 Hypiodit-Oxidation und Lactonisierung

Me₂₁- β -CD (**3**) (25,1 mg, 0,0176 mmol, 0,123 mmol AGU) wurde mit 2 M TFA-Lösung (4 mL) für 2 h bei 90 °C hydrolysiert. Die Säure wurde anschließend durch wiederholte Codestillation mit Toluol bei Raumtemperatur entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser (5 mL) gelöst und abwechselnd mit 0,05 M Iod-Lösung (0,5 mL) und tropfenweise mit 0,1 M NaOH-Lösung (0,75 mL) versetzt. Die Prozedur wurde innerhalb von 5 min 4 x wiederholt (Gesamtvolumen 0,05 M Iod-Lösung: 2,5 mL, 0,1 M NaOH-Lösung: 3,75 mL). Nach weiteren 2 min Rühren bei Raumtemperatur wurde mit 0,2 M HCl angesäuert und das freigesetzte Iod durch 0,05 M Na₂S₂O₃-Lösung reduziert, mit NaOH-Lösung neutralisiert und gefriergetrocknet^[81]. Auswaage: 159,5 mg Rückstand.

Von dem Rückstand wurden 20 mg in Wasser (0,5 mL) gelöst und bei 70 °C im Heizblock zur Trockene eingengt (ca. 2 h). Dieser Vorgang wurde 4 x wiederholt. Die Acetylierung erfolgte mit 500 μ L Acetanhydrid und 125 μ L Pyridin für 2 h bei 90 °C. Die Aufarbeitung erfolgte analog der Vorschrift in Kapitel 9.10.7

9.4.2 Synthese von 1,4-Lacton **21**

Die Durchführung erfolgte analog der in Kapitel 9.4.2. Die Dauer der Lactonisierung wurde auf 6 h ausgedehnt. Der nach Acetylierung vorliegende Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat / Hexan (1:1, v/v) gereinigt.



Ausbeute: 11,1 mg (0,042 mmol, 39 %).

DC (Ethylacetat / Hexan, 1:1, v/v): R_f 0,54; ESI-MS: m/z 477 $[M + Na]^+$; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2,11 (s, 3 H, C^5 - $OOCCH_3$), δ 3,38 (s, 3 H, C^6 - OCH_3), δ 3,41 (s, 3 H, C^3 - OCH_3), δ 3,59 (s, 3 H, C^2 - OCH_3), δ 3,63 (dd, $^2J_{6a,6b} = 11,09$ Hz, $^3J_{5,6a} = 4,29$ Hz, 1 H, H6a), δ 3,69 (dd, $^2J_{6a,6b} = 11,09$ Hz, $^3J_{5,6b} = 3,15$ Hz, 1 H, H6b), δ 3,86 – 3,97 (m, 2 H, H2 und H3), δ 4,86 (dd, $^3J = 4,96$ Hz, $^3J = 7,57$ Hz, 1 H, H4), δ 5,28 (m, 1 H, H5); ^{13}C -NMR: δ 20,9 (C^4 - $OOCCH_3$), δ 58,2 (C^2 - OCH_3), δ 58,5 (C^3 - OCH_3), δ 59,3 (C^6 - OCH_3), δ 69,3 (C^5), δ 70,7 (C^6), δ 78,0 (C^4), δ 78,5 (C^3), δ 80,7 (C^2), δ 169,6 (C^5 - $OOCCH_3$), δ 171,9 (C^1)

9.4.3 Oxidation mit Ac_2O / DMSO

In drei 1 mL-Vials wurden je 5 mg (11 μ mol) Methyl-2,3,4,6-hepta-O-methyl-D-cellobiosid (**25 β**) mit 2 M TFA-Lösung (0,75 mL) für 2 h bei 90 °C hydrolysiert. Die Säure wurde anschließend durch Codestillation mit Toluol im N_2 -Strom entfernt. Der trockene Rückstand wurde unter folgenden Bedingungen acetyliert.

- I. 200 μ L Acetanhydrid + 50 μ L Pyridin + 5 μ L DMSO, 2 h bei 90 °C rühren
- II. 200 μ L Acetanhydrid + 5 μ L DMSO, 15 min bei Raumtemperatur rühren, Zugabe von 50 μ L Pyridin, 2 h bei 90 °C rühren
- III. 200 μ L Acetanhydrid + 50 μ L Pyridin, 2 h bei 90 °C rühren

Die Aufarbeitung erfolgte analog der Vorschrift in Abschnitt 9.10.7. Der Rückstand wurde in 3 mL Dichlormethan aufgenommen und 1 µL der Lösung in den GC injiziert (T-Programm 1: 1 min 60 °C – 20 °C/min auf 130 °C – 4 °C/min auf 290 °C – 20 min 290 °C)

9.5 Untersuchungen zum Partialabbau

9.5.1 Partialhydrolyse

Von einer Lösung aus Me₈-β-Cellobiose (**25β**) (2,98 mg/mL) und Me₈-β-Maltose (**27β**) (2,95 mg/mL) in Methanol wurden 0,5 ml in einem 1 mL V-Vial eingeeengt und nach Zusatz von 2 M TFA-Lösung (0,5 mL) bei 120 °C partiell abgebaut. Zur Probenahme nach 5, 8, 11, 15, 18 und 21 min wurde jeweils ein Vial in einem Eisbad abgekühlt und durch Codestillation mit Toluol aufgearbeitet. Der Rückstand wurde einer Acetylierung unterworfen (Kapitel 9.5.4) und mittels GC untersucht.

T-Progr. 2: 1 min 60 °C, 20 °C/min → 200 °C, 2 °C/min → 290 °C, 20 min 290 °C

9.5.2 Partialmethanolyse

Von einer Lösung aus Me₈-β-Cellobiose (**25β**) (2,98 mg/mL) und Me₈-β-Maltose (**27β**) (2,95 mg/mL) in Methanol wurden 0,5 ml in einem 1 mL V-Vial eingeeengt und nach Zusatz von 0,1 M oder 1,5 M meth. HCl (0,5 mL) bei 90 °C partiell abgebaut. Zur Probenahme nach 15, 25, 35, 45 und 55 min wurde jeweils ein Vial in einem Eisbad abgekühlt und anschließend das Lösungsmittel im N₂-Strom entfernt. Der Rückstand wurde einer Acetylierung unterworfen (Kapitel 9.5.4) und mittels GC untersucht.

T-Progr. 2: 1 min 60 °C, 20 °C/min → 200 °C, 2 °C/min → 290 °C, 20 min 290 °C

9.5.3 Partieller reduktiver Abbau

Von einer Lösung aus Me₈-β-Cellobiose (**25β**) (3,30 mg/mL) oder Me₈-β-Maltose (**27β**) (3,02 mg/mL) wurden 1 mL entnommen und in je einem V-Vial zur

Trockene eingengt. Der Abbau erfolgte nach Zusatz von getrocknetem Dichlormethan (200 μL), Triethylsilan (10,5 μL , 5 eq.) und einer Lösung von TMSOMs (8,14 μL , 4 eq.), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,31 μL , 0,8 eq.) und Dichlormethan (40,5 μL) bei Raumtemperatur. Nach 5, 9, 15 und 27 min wurde der Inhalt eines Vials in 3 mL Methanol gegossen, mit Mischbett-Ionenaustauscher versetzt und nach etwa 30 min abfiltriert. Die Lösungsmittel wurden im N_2 -Strom entfernt. Der Rückstand wurde einer Acetylierung unterworfen (Kapitel 9.5.4) und mittels GC untersucht

T-Progr. 2: 1 min 60 °C, 20 °C/min \rightarrow 200 °C, 2 °C/min \rightarrow 290 °C, 20 min 290 °C

9.5.4 Acetylierung

Die Acetylierung erfolgte analog der in 9.10.7 angegebenen Methode mit 200 μL Acetanhydrid und 50 μL Pyridin für 2 h bei 90 °C. Nach der Acetylierung, aber vor der Extraktion, wurden 0,5 mL einer Lösung von per-O-acetyliertem *myo*-Inosit (**28**) (3 mg/mL) als interner Standard zugegeben.

9.6 Kationische ringöffnende Polymerisation

Die für die Polymerisationen verwendeten Glasgeräte wurden vor ihrer Benutzung mit einem Heißluftfön, die Ausgangsprodukte für mindestens 10 h bei 70 °C im Hochvakuum getrocknet.

Die Cyclodextrine wurden in getrocknetem Dichlormethan gelöst, so dass nach Zugabe einer 0,1 M Initiator-Lösung, ebenfalls in Dichlormethan, eine Stoffmengenkonzentration von 0,1 M Cyclodextrin erhalten wurde. Für ein typisches Experiment zur Herstellung eines $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(Me-d}_3)_3$ -Copolymers wurden $\text{Me}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**3**) (29 mg, 0,02 mmol) und $(\text{Me-d}_3)_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**4**) (30 mg, 0,02 mmol) in Dichlormethan (280 μL) gelöst und mit einer 0,1 M Lösung des Initiators $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, MeOTf oder $\text{Et}_3\text{OSbCl}_6$ (120 μL) versetzt, so dass 400 μL einer 0,1 M CD-Lösung erhalten wurden. Nach Zugabe der Initiatorlösung wurde die Lösung mittels einer gasdichten 500 μL -Spritze aufgenommen und zu Portionen von etwa 100 μL in Glasampullen überführt, die dann über dem Bunsenbrenner verschlossen wurden. Die Ampullen mit einem Volumen von etwa 150 – 200 μL wurden aus Pasteur-

Pipetten (Länge: 145 mm) hergestellt. Die Reaktionen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Zur Probenahme wurde eine Ampulle geöffnet und die Reaktion mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan ($3 \times 1 \text{ mL}$) extrahiert, die organischen Phasen mit Wasser ($3 \times 1 \text{ mL}$) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im N_2 -Strom zur Trockene eingengt. Die einzelnen Ansätze sind in den Tabellen 9-6 und 9-7 aufgeführt.

glcp-Me₃/glcp-(Me-d₃)₃-Copolymer:

DC (Aceton/Hexan, 2:1, v/v): R_f 0,00, bei geringem Polymerisationsgrad Schweifbildung; ¹H-NMR (CDCl_3): δ 4,35 (m, $\beta\text{-H1}^{\text{Poly}}$), δ 5,65 (m, $\alpha\text{-H1}^{\text{Poly}}$)

9.7 Ringöffnung von Cyclodextrinen

Reaktionen mit einem Gesamtvolumen bis 5 mL wurden in V-Vials, größere Ansätze in Zweihalskolben durchgeführt. Die über mehrere Stunden bei 70 °C im Hochvakuum getrockneten Cyclodextrinderivate wurden in trockenem Dichlormethan gelöst und mit einer Lösung aus TiCl_4 in Dichlormethan ($44 \mu\text{L TiCl}_4 / \text{mL} = 0,4 \text{ mmol/mL}$) versetzt, so dass sich nach deren Zugabe eine Konzentration von 0,1 mmol/mL CD ergab. Die TiCl_4 -Zugabe wurde bei Bedarf nach halber Reaktionszeit wiederholt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gequenchet und die wässrige Lösung mit Dichlormethan (Methanol-frei) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im N_2 -Strom oder am Vakuumrotationsverdampfer entfernt. Die Produkte wurden bei -30 °C gelagert.

Die Reaktionsbedingungen der einzelnen Ansätze sowie die Charakterisierung der Glykosylchloride sind den Tabellen 9-8 und 9-9 zu entnehmen.

2,3,6-O-methylierte und ethylierte Glykosylchloride:

¹H-NMR (CDCl_3): δ 6,15 (d, $^3J_{1,2} = 3,7 \text{ Hz}$, H1^{I}), δ 5,50 – 5,70 (m, $\alpha\text{-H1}^{\text{II-VIII}}$), δ 4,20 – 4,30 (m, $\beta\text{-H1}^{\text{II-VIII}}$)

2,3,6-O-allylierte und Glykosylchloride:

¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,16 (d, $^3J_{1,2} = 3,7$ Hz, H1^I), δ 5,76 – 6,10 (m, -OCH₂CHCH₂), δ 5,55 – 5,68 (m, α -H1^{II-VIII}), δ 5,04 – 5,36 (m, -OCH₂CHCH₂)

9.8 Polykondensation von Glykosylchloriden

Die bei 70 °C im Hochvakuum vorgetrockneten Glykosylchloride wurden in ein Reagenzglas mit Schliff und 3-Wege-Hahn eingewogen und bei etwa 50 °C im Hochvakuum mehrere Stunden getrocknet. Die Ausgangsprodukte wurden in getrocknetem Dichlormethan gelöst, so dass nach Zugabe der AgOTf-Lösung eine Konzentration von 0,05 mmol (**103**, **104**, **109**, **110**) bzw. 0,025 mmol Glykosylchloride / mL (**107**, **108**) vorlag. Das Reaktionsgefäß wurde unter Stickstoff gesetzt und auf -30 °C abgekühlt. Innerhalb von 10 min wurde durch ein Septum eine 0,2 M AgOTf-Lösung in trockenem Toluol (2 eq. / Glykosylchlorid bei **103** - **108**, 1,5 eq. / Glykosylchlorid bei **109** und **110**) zugegeben. Die Reaktionszeit und die Reaktionsführung ist Tab. 9-10 zu entnehmen. Die Aufarbeitung erfolgte nach Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lösung durch Extraktion mit Dichlormethan und Waschen mit Wasser. Falls gebildetes AgCl nicht vollständig abgetrennt werden konnte, wurde die organische Phase über Celite filtriert und erneut gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wurde am Vakuumrotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt.

9.9 Abspaltung von Schutzgruppen

9.9.1 Debenzylierung

In einem Reagenzglas wurde Bn₂₁- β -CD (**10**), Bn₂₄- γ -CD (**11**) oder glcp-Bn₃-haltiges Polymer (Mol%(glcp-Bn₃) \approx 50 %) (5 mg) mit Pd / C (5 mg) versetzt und in THF (400 μ L) gelöst. Zur Debenzylierung wurde die Suspension bei Raumtemperatur über Nacht in einem Autoklaven bei einem Wasserstoffdruck von 30 bar gerührt. Nach Zugabe von Wasser (150 μ L) wurde weitere 8 h in der H₂-Atmosphäre gerührt.

Die Aufarbeitung erfolgte durch Verdünnen mit Methanol und Membranfiltration (Porengröße 0,45 μm). Der Filter wurde dreimal mit Methanol gespült und das Lösungsmittel im N_2 -Strom entfernt. Die Reaktionskontrolle erfolgte dünnschichtchromatographisch nach Deuteromethylierung anhand des R_f -Wertes der $(\text{Me}-d_3)$ -CDs (siehe Kapitel 9.3.1) und / oder im Rahmen der Polymeranalytik nach Totalabbau per ESI-MS und GC.

9.9.2 Deallylierung

$\text{All}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}$ (**8**), $\text{All}_{24}\text{-}\gamma\text{-CD}$ (**9**) (10 mg) oder glcp-All_3 -haltiges Polymer ($\text{Mol}\%(\text{glcp-All}_3) \approx 50\%$) (20 mg) wurden in einem Reagenzglas mit Schliff in THF (600 μL) gelöst und mit 10 Massen% (2 mg) 1,5-Cyclooctadien-bis(diphenylmethylphosphin)-iridium-(I)-hexafluorophosphat versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde mit einem Silikon-Septum verschlossen und mit Stickstoff gespült. Zur Aktivierung des Katalysators wurde in einer H_2 -Atmosphäre gerührt, bis die rote Farbe des Ir-Komplexes vollständig verschwunden war und anschließend die nun gelbe Lösung 2,5 h bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Die Lösung wurde im N_2 -Strom eingengt, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (3 mL) versetzt und mit Dichlormethan (3 x 2 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (3 x 2 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im N_2 -Strom eingengt. Die Isomerisierung wurde dünnschichtchromatographisch sowie mittels IR-Spektroskopie überprüft. Die prop-1-enylierten Verbindungen zeigen höhere R_f -Werte (Bsp.: $R_f(\text{All}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}, \textbf{8})$ 0,56, $R_f(\text{Prop}_{21}\text{-}\beta\text{-CD}, \textbf{13})$ 0,95 (Petrolether / Ethylacetat (3:1, v/v)). In den IR-Spektren verursachen die C=C-Valenzschwingungen des Enolethers zwei Banden bei $1/\lambda = 1657$ und 1674 cm^{-1} .

Zur Hydrolyse der Prop-1-enyl-ether wurde der Rückstand in 1 mL Aceton / 1 M HCl (9:1, v/v) gelöst und 45 min bei 45 – 50 °C inkubiert. Die saure Lösung wurde mit Wasser verdünnt (5 mL) und mit 2 Tropfen Triethylamin abgepuffert. Die Entfernung der Lösungsmittel erfolgte im N_2 -Strom oder am Rotationsverdampfer. Wasser wurde durch Gefriertrocknung entfernt. Nach Hydrolyse wurde die Reaktionskontrolle im Rahmen der Polymeranalytik nach Deuteromethylierung und Totalabbau per GC durchgeführt (siehe Kapitel 6.2.2.1).

9.10 Charakterisierung der Polymere

9.10.1 Alkylierung

Das Polymer (2 - 5 mg) wurde in DMSO (0,5 mL) gelöst und mit gemörsertem NaOH (15 mg) sowie dem Alkylierungsmittel (40 μ L) versetzt. Die Suspension wurde nach einer 24-stündigen Reaktionszeit mit Wasser versetzt und durch Extraktion mit Dichlormethan isoliert. Restliches DMSO wurde durch mehrmaliges Waschen mit Wasser entfernt. Alternativ wurde die Suspension über eine kleine Sephadex LH-20 Säule (l = 10 cm, d = 1 cm) mit Dichlormethan / Methanol (2:1) gereinigt. Die Fraktionen (je 20 Tropfen) wurden dünnschichtchromatographisch auf mit ethanolischer Schwefelsäure verkohlbare Substanzen untersucht. Die positiv getesteten Fraktionen wurden vereint und im N₂-Strom zur Trockene eingengt.

9.10.2 Abtrennung von Me-CDs und (Me-d₃)-CDs mittels SPE

2 – 3 mg Rohprodukt wurden in Hexan / Chloroform (2:1, v/v) (0,5 mL) gelöst und auf eine Cyano-Kartusche (Bakerbond spe Cyano (CN) 3 mL, 500 mg) gegeben, die zuvor mit Chloroform und Hexan / Chloroform (2:1, v/v) konditioniert worden war. Die Elution der Cyclodextrine erfolgte mit 6 mL Lösungsmittelgemisch, die der Polymer-Fraktion mit 6 mL Chloroform. Die Lösungsmittel wurden im N₂-Strom entfernt. Die Trennung wurde dünnschichtchromatographisch überprüft (Kieselgel, Aceton / Hexan (2:1, v/v). Die zur Elution der Cyclodextrine geeignete Zusammensetzung des Elutionsmittels wurde zuvor durch eine Gradientenelution, beginnend mit hohem Hexananteil, ermittelt.

9.10.3 Partialmethanolyse

Zur Partialmethanolyse der $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(Me-d}_3)_3$ -Copolymere zur Bestimmung der Blocklängen per ESI-MS wurden 1 – 2 mg Polymer in einem 1 mL V-Vial mit 0,1 M meth. HCl (0,5 mL) für 60 min oder 1,5 M meth. HCl für 10 min bei 90 °C abgebaut. Das Lösungsmittel wurde im N_2 -Strom entfernt und der Rückstand in Methanol aufgenommen. Zur Messung wurden die Lösungen auf 0,3 mg/mL verdünnt und membranfiltriert.

9.10.4 Partialhydrolyse

Zur Bestimmung der Blocklängen der $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(Me-d}_3)_3$ -Polymere wurden etwa 1 – 2 mg mit 2 M TFA-Lösung (0,5 mL) bei 120 °C für 10 min abgebaut. Unter Zusatz von Toluol wurde im N_2 -Strom bei Raumtemperatur bis zur Trockene codestilliert, in Methanol aufgenommen, auf 0,3 mg/mL verdünnt und membranfiltriert.

9.10.5 Partieller reduktiver Abbau

3 mg Polymer (0,014 mmol AGU) wurden in 200 μL Dichlormethan gelöst und mit 100 μL einer Lösung von 53 μL Triethylsilan in 450 μL Dichlormethan (4,5 eq. / AGU in 100 μL) und 100 μL einer Lösung aus 7 μL $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (0,74 eq. / AGU in 100 μL) und 41 μL TMSOMs (3,7 eq. / AGU in 100 μL) in 453 μL Dichlormethan versetzt. Nach 15 min wurde die Lösung in 3 mL Methanol gegossen, mit Mischbett-Ionenaustauscher versetzt und nach etwa 30 min abfiltriert. Die Lösungsmittel wurden im N_2 -Strom entfernt, der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen, auf 0,3 mg/mL verdünnt und membranfiltriert.

9.10.6 Hydrolyse

Zur Totalhydrolyse der $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp}-(\text{Me-d}_3)_3$ -Copolymere im Rahmen der Bestimmung des Polymerisationsgrades wurde das Polymer (2 – 3 mg) nach Alkylierung (Kapitel 9.10.1) und eventueller Abtrennung der Cyclodextrine in einem 1 mL V-Vial mit 2 M TFA-Lösung (0,5 mL) versetzt und 2 h auf 120 °C erhitzt. Unter Zusatz von Toluol wurde im N_2 -Strom bei Raumtemperatur bis zur Trockene codestilliert. Der Rückstand wurde zur gaschromatographischen Bestimmung einer Acetylierung unterworfen.

9.10.7 Acetylierung

Die Acetylierung im Rahmen der Bestimmung des Polymerisationsgrades erfolgte mit Acetanhydrid (200 μL) und Pyridin (50 μL) bei 90 °C für 120 min. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung in einen Scheidetrichter, der mit 20 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung gefüllt war, überführt, mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 0,1 M HCl (1 x 25 mL) und Wasser (3 x 20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Zur GC-Messung wurde der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen.

9.10.8 Reduktive Aminierung und Quaternisierung

Die nach Abspaltung der Schutzgruppen vorliegenden $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp}-(\text{OH})_3$ -Polymere (2 mg) wurden in 150 μL Methanol gelöst und nach Zugabe von Eisessig (17 μL) und Propylamin (20 μL) 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Die gebildeten Schiffschen Basen wurden durch Zusatz einer Lösung von Natriumcyanoborhydrid (8 mg) in Methanol (100 μL) sowie Wasser (30 μL) über Nacht reduziert. Die Lösung wurde über eine kleine Sephadex LH-20 Säule ($l = 10\text{ cm}$, $d = 1\text{ cm}$) mit Methanol als Fließmittel von den Salzen befreit und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in DMSO (200 μL) gelöst und mit NaOH (12,5 mg) und CD_3I (20 μL) alkyliert (Kapitel 9.10.1). Die Aufarbeitung erfolgte an Sephadex LH-20 mit Dichlormethan / Methanol (2:1, v/v) als Elutionsmittel.

9.10.9 Fraktionierung der Polymere 109a und 110a

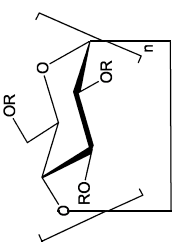
Die nach Deallylierung (Kapitel 9.9.2) von **109a** und **110a** vorliegenden $\text{glcp-Me}_3/\text{glcp-(OH)}_3$ -Polymere wurden an einer Sephadex LH-20 Säule ($l = 90\text{ cm}$, $d = 2,5\text{ cm}$) mit Methanol (1 mL/min) getrennt. Die Detektion erfolgte refraktometrisch. Pro Trennung wurden 55 – 60 mg aufgegeben. Geräte siehe Kapitel 9.2.

9.10.10 Methanolyse von allylierten Glykosylchloriden

20 - 30 mg der allylierten Glykosylchloride **97 - 102** wurden in 0,1 M methanolischer Salzsäure gelöst und bei Raumtemperatur im N_2 -Strom zur Trockene eingengt. Der Vorgang wurde nochmals mit methanolischer Salzsäure und zwei Mal mit Methanol wiederholt. Die danach vorliegenden oligomeren Methyl-2,3,6-O-allyl-glykoside wurden erneut in Methanol gelöst und auf eine Konzentration von 0,5 – 1,0 mg/mL verdünnt. 20 μL wurden in die HPLC injiziert. Geräte und Parameter siehe Kapitel 9.2.

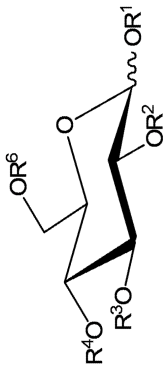
9.11 Substanzlisten

Tab. 9-1: Cyclodextrin-Derivate (n = Ringgröße, R = Substituent)

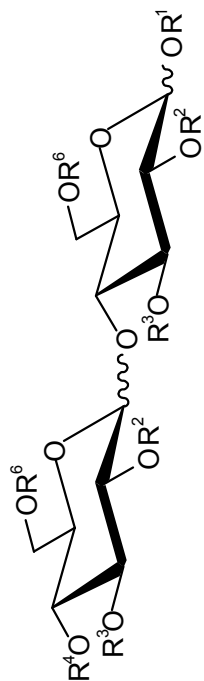


Verb.-Nr.	Bezeichnung	n	R
1	Hexakis-[2,3,6-tri-O-methyl]- α -cyclodextrin (Me ₁₈ - α -CD)	6	Me
2	Hexakis-[2,3,6-tri-O-(methyl-d ₃)]- α -cyclodextrin ((Me-d ₃) ₁₈ - α -CD)	6	Me-d ₃
3	Heptakis-[2,3,6-tri-O-methyl]- β -cyclodextrin (Me ₂₁ - β -CD)	7	Me
4	Heptakis-[2,3,6-tri-O-(methyl-d ₃)]- β -cyclodextrin ((Me-d ₃) ₂₁ - β -CD)	7	Me-d ₃
5	Octakis-[2,3,6-tri-O-methyl]- γ -cyclodextrin (Me ₂₄ - γ -CD)	8	Me
6	Octakis-[2,3,6-tri-O-(methyl-d ₃)]- γ -cyclodextrin ((Me-d ₃) ₂₄ - γ -CD)	8	Me-d ₃
7	Heptakis-[2,3,6-tri-O-ethyl]- β -cyclodextrin (Et ₂₁ - β -CD)	7	Et
8	Heptakis-[2,3,6-tri-O-allyl]- β -cyclodextrin (All ₂₁ - β -CD)	7	All
9	Octakis-[2,3,6-tri-O-allyl]- γ -cyclodextrin (All ₂₄ - γ -CD)	8	All
10	Heptakis-[2,3,6-tri-O-benzyl]- β -cyclodextrin (Bn ₂₁ - β -CD)	7	Bn
11	Octakis-[2,3,6-tri-O-benzyl]- γ -cyclodextrin (Bn ₂₄ - γ -CD)	8	Bn
39	Cyclo-[hexakis-[2,3,6-tri-O-methyl- α -D-glucopyranosyl]]-(1? 4)-(2,3,6-tri-O-methyl- β -D-glucopyranosid)]	7	Me
40	Cyclo-[hexakis-[2,3,6-tri-O-(methyl-d ₃)- α -D-glucopyranosyl]]-(1? 4)-(2,3,6-tri-O-(methyl-d ₃)- β -D-glucopyranosid)]	7	Me-d ₃
105	Octakis-[2,3,6-tri-O-(prop-1-enyl)]- γ -cyclodextrin (Propenyl ₂₄ - γ -CD)	8	Prop-1-enyl
106	Heptakis-[2,3,6-tri-O-(prop-1-enyl)]- β -cyclodextrin (Propenyl ₂₁ - β -CD)	7	Prop-1-enyl

Tab. 9-2: Glucose-Derivate (R^x = Substituent an Position x)

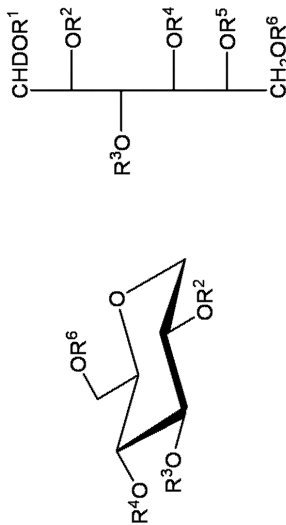


<div>Chemical structure of a glucose derivative in a chair conformation. The substituents are labeled R1, R2, R3, R4, R5, and R6. R1 is at C1, R2 at C2, R3 at C3, R4 at C4, R5 at C5, and R6 at C6. The structure shows the pyranose ring with axial and equatorial positions.</div>							
Verb.-Nr.	Bezeichnung	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	ECR
12α/β	2,3,4,6-Tetra-O-methyl-α/β-D-glucoseacetat	Ac	Me	Me	Me	Me	545
13α/β	4-O-Methyl-2,3,6-tri-O-(methyl- <i>d</i> ₃)-α/β-D-glucoseacetat	Ac	Me- <i>d</i> ₃	Me- <i>d</i> ₃	Me	Me- <i>d</i> ₃	545
14α/β	2,3,6-Tri-O-methyl-4-O-(methyl- <i>d</i> ₃)-α/β-D-glucoseacetat	Ac	Me	Me	Me- <i>d</i> ₃	Me	545
15α/β	2,3,4,6-Tetra-O-(methyl- <i>d</i> ₃)-α/β-D-glucoseacetat	Ac	Me- <i>d</i> ₃	Me- <i>d</i> ₃	Me- <i>d</i> ₃	Me- <i>d</i> ₃	545
16α/β	4-O-Ethyl-2,3,6-tri-O-methyl-α/β-D-glucoseacetat	Ac	Me	Me	Et	Me	645
17α/β	4-O-Ethyl-2,3,6-tri-O-(methyl- <i>d</i> ₃)-α/β-D-glucoseacetat	Ac	Me- <i>d</i> ₃	Me- <i>d</i> ₃	Et	Me- <i>d</i> ₃	645
18α/β	1,4-Di-O-acetyl-2,3,6-tri-O-methyl-α/β-D-glucose	Ac	Me	Me	Ac	Me	590
19α/β	1,4-Di-O-acetyl-2,3,6-tri-O-(methyl- <i>d</i> ₃)-α/β-D-glucose	Ac	Me- <i>d</i> ₃	Me- <i>d</i> ₃	Ac	Me- <i>d</i> ₃	590
29α/β	Methyl-2,3,4,6-tetra-O-methyl-α/β-D-glucosid	Ac	Me	Me	Me	Me	500
30α/β	Methyl-4-O-acetyl-2,3,6-tri-O-methyl-α/β-D-glucosid	Ac	Me	Me	Ac	Me	545
111α/β	1,4-Di-O-acetyl-3,6-di-O-(methyl- <i>d</i> ₃)-2-O-propyl-α/β-D-glucose	Ac	Prop	Me- <i>d</i> ₃	Ac	Me- <i>d</i> ₃	790
112α/β	1,4-Di-O-acetyl-2,3-di-O-(methyl- <i>d</i> ₃)-6-O-propyl-α/β-D-glucose	Ac	Me- <i>d</i> ₃	Me- <i>d</i> ₃	Ac	Prop	790

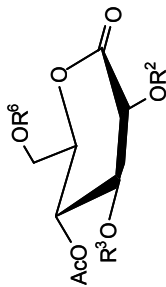
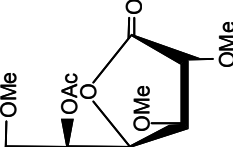
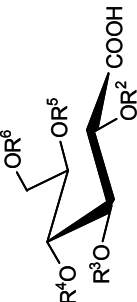
Tab. 9-3: Disaccharide (R^x = Substituent an Position x)

Verb.-Nr.	Bezeichnung	R^1	R^2	R^3	R^4	R^6	Konfig. intern	ECR
25a/β	Methyl-2,3,4,6-hepta-O-methyl-D-cellobiosid	Me	Me	Me	Me	Me	β	900
27a/β	Methyl-2,3,4,6-hepta-O-methyl-D-maltosid	Me	Me	Me	Me	Me	α	900
31a/β	2,3,4,6-Hepta-O-methyl-D-cellobioseacetat	Ac	Me	Me	Me	Me	β	945
32a/β	2,3,4,6-Hepta-O-methyl-D-maltoseacetat	Ac	Me	Me	Me	Me	α	945
33	2,3,4,6-Hepta-O-methyl-anhydro-D-cellobiit	H	Me	Me	Me	Me	β	900
34	2,3,4,6-Hepta-O-methyl-anhydro-D-maltit	H	Me	Me	Me	Me	α	900
65	2,3,6-Hexa-O-methyl-α/β-D-maltose	H	Me	Me	H	Me	α	-
66	Methyl-2,3,6-hexa-O-methyl-α/β-D-maltose	Me	Me	Me	H	Me	α	-

Tab. 9-4: Sorbitderivate (R^x = Substituent an Position x)

<div></div>	Anhydrosorbite (33 - 36) Sorbite (59 – 64)								
Verb. Nr.	Bezeichnung		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	ECR
33	2,3,4,6-Hepta-O-methyl-anhydro-D-cellobitrit		-	Me	Me	(β-1? 4)glcp-Me ₄	-	Me	900
34	2,3,4,6-Hepta-O-methyl-anhydro-D-maltit		-	Me	Me	(α-1? 4)glcp-Me ₄	-	Me	900
35	2,3,4,6-Tetra-O-methyl-anhydro-D-sorbit		H	Me	Me	Me	-	Me	500
36	4-O-Acetyl-2,3,6-tri-O-methyl-anhydro-D-sorbit		H	Me	Me	Ac	-	Me	500
59	1,5-Di-O-acetyl-4-O-ethyl-2,3,6-tri-O-methyl-D-sorbit		Ac	Me	Me	Et	Ac	Me	800
60	1,5-Di-O-acetyl-4-O-ethyl-2,3,6-tri-O-(methyl- <i>d</i> ₃)-D-sorbit		Ac	Me- <i>d</i> ₃	Me- <i>d</i> ₃	Et	Ac	Me- <i>d</i> ₃	800
61	1,5-Di-O-acetyl-2,3,4,6-tetra-O-methyl-D-sorbit		Ac	Me	Me	Me	Ac	Me	700
62	1,5-Di-O-acetyl-4-O-methyl-2,3,6-tri-O-(methyl- <i>d</i> ₃)-D-sorbit		Ac	Me- <i>d</i> ₃	Me- <i>d</i> ₃	Me	Ac	Me- <i>d</i> ₃	700
63	1,5-Di-O-acetyl-4-O-(methyl- <i>d</i> ₃)-2,3,6-tri-O-methyl-D-sorbit		Ac	Me	Me	Me- <i>d</i> ₃	Ac	Me	700
64	1,5-Di-O-acetyl-2,3,4,6-tetra-O-(methyl- <i>d</i> ₃)-D-sorbit		Ac	Me- <i>d</i> ₃	Me- <i>d</i> ₃	Me- <i>d</i> ₃	Ac	Me- <i>d</i> ₃	700

Tab. 9-5: Lactone und Säuren (R^x = Substituent an Position x)

												
1,5-Lacton (20, 21, 26)			1,4-Lacton (22, 23)			Gluconsäure (24)						
Verb.- Nr.	Bezeichnung						R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	ECR
20	4-O-Acetyl-2,3,6-tri-O-methyl-1,5-D-gluconolacton						Me	Me	Ac	-	Me	490
21	4-O-Acetyl-2,3,6-tri-O-(methyl- <i>d</i> ₃)-1,5-D-gluconolacton						Me- <i>d</i> ₃	Me- <i>d</i> ₃	Ac	-	Me- <i>d</i> ₃	490
22	5-O-Acetyl-2,3,6-tri-O-methyl-1,4-D-gluconolacton						Me	Me	-	Ac	Me	490
23	5-O-Acetyl-2,3,6-tri-O-(methyl- <i>d</i> ₃)-1,4-D-gluconolacton						Me- <i>d</i> ₃	Me- <i>d</i> ₃	-	Ac	Me- <i>d</i> ₃	490
24	2,3,6-Tri-O-methyl-D-gluconsäure						Me	Me	H	H	Me	-
26	2,3,4,6-Tetra-O-methyl-1,5-D-gluconolacton						Me	Me	Me	-	Me	445

Tab. 9-6: glcp-Me₃glcp-(Me-d₃)₃-Copolymere aus der CROP der Cyclodextrine **1 – 6** bei RT, n.b.: nicht bestimmt

Ansatz Nr.	Reaktions zeit t	Edukte	eq. Initiator / CD	Poly [%]	BL ^{0,1MeOH} (glcp-Me ₃)	BL ^{0,1MeOH} (glcp-(Me-d ₃) ₃)	DP	β [%]	CD(39/40) [%]	Sonstiges
37	24 h			11	22,1	20,1	n.b.	4	0	
	41 h			54	8,1	9,4	36	10	15	
	66 h	3 + 4 (1:1)	0,2 BF ₃ ·Et ₂ O	99	4,5	4,6	36	17	0	
	95 h			97	4,7	4,9	n.b.	16	0	
	137 h			100	3,7	3,6	29	20	0	
38	24 h			n.b.	17,9	19,6	n.b.	n.b.	n.b.	
	41 h			26	5,2	5,4	n.b.	5	12	
	66 h	3 + 4 (1:1)	0,3 BF ₃ ·Et ₂ O	100	2,9	2,8	27	n.b.	n.b.	
	95 h			100.	2,9	3,0	n.b.	n.b.	n.b.	
	137 h			100	2,3	2,3	27	26	0	
41	23 min			3			n.b.	1	4	NMR- Experiment
	48 min			25			n.b.	9	20	
	79 min			68			n.b.	13	14	
	113 min			90			n.b.	16	5	
	139 min	4	1,0 BF ₃ ·Et ₂ O	98			n.b.	18	0	
	172 min			99			n.b.	20	0	
	202 min			100			n.b.	23	0	
	262 min			100			n.b.	25	0	
	322 min			100			n.b.	26	0	
42	12 h			n.b.	19,7	27,3	n.b.	n.b.	n.b.	+ 0,03 Methanol
	24 h			n.b.	11,3	15,9	31	n.b.	n.b.	
	48 h	3 + 4 (1:1)	0,3 BF ₃ ·Et ₂ O	n.b.	11,8	15,4	n.b.	n.b.	n.b.	
	71 h			15	18,6	26,2	n.b.	n.b.	12	
43	12 h			n.b.	10,1	11,3	n.b.	n.b.	n.b.	+ 0,1 Methanol
	24 h			n.b.	15,3	17,8	n.b.	n.b.	n.b.	
	48 h	3 + 4 (1:1)	0,3 BF ₃ ·Et ₂ O	n.b.	7,9	9,0	n.b.	n.b.	n.b.	
	71 h			n.b.	24,7	27,8	n.b.	n.b.	n.b.	

Fortsetzung Tab. 9-6: glcp-Me₃/glcp-(Me-d₃)₃-Copolymere aus der CROP der Cyclodextrine **1 – 6**, n.b.: nicht bestimmt

Ansatz Nr.	Reaktions- zeit t	Edukte	eq. Initiator / CD	Poly [%]	BL ^{0,1MeOH} (glcp-Me ₃)	BL ^{0,1MeOH} (glcp-(Me-d ₃) ₃)	DP	β [%]	CD(39/40) [%]	Sonstiges
44	12 h	3 + 4 (1:1)	0,3 BF ₃ ·Et ₂ O	n.b.	9,5	11,6	n.b.	n.b.	n.b.	+ 0,03 Wasser
	24 h			n.b.	9,7	12,5	28	n.b.	n.b.	
	48 h			n.b.	13,3	17,5	n.b.	n.b.	n.b.	
	71 h			58	7,0	9,0	36	13	14	
45	12 h	3 + 4 (1:1)	0,3 BF ₃ ·Et ₂ O	n.b.	14,8	19,8	n.b.	n.b.	n.b.	+ 0,1 Wasser
	24 h			n.b.	12,1	16,7	n.b.	n.b.	n.b.	
	48 h			n.b.	15,6	22,4	n.b.	n.b.	n.b.	
	71 h			n.b.	15,4	22,1	n.b.	n.b.	n.b.	
46	30,3 h	3 + 4 (1:1)	0,2 BF ₃ ·Et ₂ O	n.b.	4,9	5,1	n.b.	n.b.	n.b.	
	46,8 h			n.b.	3,6	4,0	n.b.	n.b.	n.b.	
	55,3 h			n.b.	3,4	3,9	n.b.	n.b.	n.b.	
47	30,3 h	3 + 4 (1:1)	0,2 BF ₃ ·Et ₂ O	13	10,0	11,8	19	9	21	In CH ₂ Cl ₂ / Toluol (1:1)
	43,8 h			60	5,9	6,3	n.b.	14	16	
	46,8 h			n.b.	6,6	8,3	n.b.	n.b.	n.b.	
	55,3 h			n.b.	6,1	7,3	n.b.	n.b.	n.b.	
	71,0 h			n.b.	6,1	7,1	n.b.	n.b.	n.b.	
	72,0 h			94	4,5	5,0	n.b.	17	0	
	89,5 h			n.b.	4,3	4,6	n.b.	n.b.	n.b.	
	113,5 h			n.b.	4,3	4,5	n.b.	n.b.	n.b.	
48	89,5 h	3 + 4 (1:1)	0,2 BF ₃ ·Et ₂ O	14	11,1	13,0	n.b.	0	13	In CH ₂ Cl ₂ / Toluol 3:7
	113,5 h			22	11,9	14,1	n.b.	0	0	
49	2 h	1 + 2 (1:1)	0,1 Et ₃ OSbCl ₆	n.b.	9,1	11,2	n.b.	n.b.	n.b.	
	4 h			80	4,3	4,7	16	18	0	
	5 h			88	4,4	4,1	n.b.	19	0	
	6 h			n.b.	4,0	4,2	n.b.	n.b.	n.b.	
	9 h			93	3,5	3,6	13	23	0	

Fortsetzung Tab. 9-6: glcp-Me₃/glcp-(Me-d₃)₃-Copolymere aus der CROP der Cyclodextrine **1 – 6**, n.b.: nicht bestimmt.

Ansatz Nr.	Reaktions- zeit t	Edukte	eq. Initiator / CD	Poly [%]	BL ^{0,1MeOH} (glcp-Me ₃)	BL ^{0,1MeOH} (glcp-(Me-d ₃) ₃)	DP	β [%]	CD(39/40) [%]	Sonstiges
50	2 h			n.b.						
	4 h			100.	4,5	5,4	n.b.	n.b.	n.b.	
	5 h	1 + 2 (1:1)	0,2 Et ₃ OSbCl ₆	100	2,3	2,8	n.b.	n.b.	n.b.	
	6 h			100	2,3	2,7	n.b.	n.b.	n.b.	
	9 h			100	2,3	2,7	n.b.	n.b.	n.b.	
51					2,2	2,6	n.b.	n.b.	n.b.	
	2 h			n.b.						
	4 h			100	6,9	9,2	n.b.	n.b.	n.b.	
	5 h	1 + 2 (1:1)	0,3 Et ₃ OSbCl ₆	100	3,8	3,9	n.b.	n.b.	n.b.	
	6 h			100	2,3	2,2	n.b.	n.b.	n.b.	
52	9 h			100	2,2	2,0	n.b.	n.b.	n.b.	
				100	2,4	2,1	n.b.	n.b.	n.b.	
	3 h			n.b.						
	5 h	3 + 4 (1:1)	0,1 Et ₃ OSbCl ₆	96	6,1	10,2	n.b.	n.b.	n.b.	
	21 h			100	5,0	7,5	23	16	0	
53					3,0	4,4	17	23	0	
	2 h			89	6,9	8,2	n.b.	14	0	
	3 h			100	3,8	4,2	n.b.	n.b.	n.b.	
	4 h	3 + 4 (1:1)	0,2 Et ₃ OSbCl ₆	100	3,2	3,6	n.b.	20	0	
	5 h			100	2,7	2,9	n.b.	n.b.	n.b.	
54	22 h			100	2,3	2,5	n.b.	32	0	
	2 h			100						
	3 h	3 + 4 (1:1)	0,3 Et ₃ OSbCl ₆	100	4,6	4,6	n.b.	n.b.	n.b.	
	4 h			100	2,9	2,8	n.b.	n.b.	n.b.	
				100	2,5	2,6	22	n.b.	n.b.	
55	3 h			n.b.						
	4 h			n.b.	10,5	12,7	n.b.	n.b.	n.b.	
	5 h	5 + 6 (1:1)	0,1 Et ₃ OSbCl ₆	100	7,2	8,5	n.b.	n.b.	n.b.	
				100	5,9	6,9	12	15	0	
	22 h			100	3,9	4,8	11	21	0	

Fortsetzung Tab. 9-6: glcp-Me₃/glcp-(Me-d₃)₃-Copolymere aus der CROP der Cyclodextrine **1 – 6**, n.b.: nicht bestimmt

Ansatz Nr.	Reaktions- zeit t	Edukte	eq. Initiator / CD	Poly [%]	BL ^{0,1MeOH} (glcp-Me ₃)	BL ^{0,1MeOH} (glcp-(Me-d ₃) ₃)	DP	β [%]	CD(39/40) [%]	Sonstiges
56	2 h			n.b.	6,2	7,7	n.b.	n.b.	n.b.	
	3 h			100	4,0	4,7	n.b.	n.b.	n.b.	
	4 h	5 + 6 (1:1)	0,2 Et ₃ OSbCl ₆	100	3,2	3,9	n.b.	n.b.	n.b.	
	5 h			100	2,6	3,0	n.b.	n.b.	n.b.	
	22 h			100	2,3	2,6	n.b.	n.b.	n.b.	
57	2 h	5 + 6		100	4,3	4,2	n.b.	n.b.	n.b.	
	3 h	(1:1)	0,3 Et ₃ OSbCl ₆	100	2,9	2,8	n.b.	n.b.	n.b.	
	4 h			100	2,6	2,7	n.b.	n.b.	n.b.	
	22 min 45 min 90 min 135 min 308 min			13 57 97 100 100			n.b. n.b. n.b. n.b. n.b.	0 5 29 28 28	4 12 1 0 0	NMR- Experiment
67	90 h	3 + 4 (1:1)	0,1 MeOTf	n.b.	5,5	6,2	11	n.b.	n.b.	
68	23 h			11	n.b.	n.b.	n.b.	0	0	
	47 h	3 + 4		91	6,4	6,8	8	8	0	
	66 h	(1:1)	0,2 MeOTf	98	3,9	4,3	n.b.	13	0	
	90 h			100	3,5	3,7	7	14	0	
69	23 h			n.b.	16,5	19,2	n.b.	n.b.	n.b.	
	47 h	3 + 4		n.b.	6,3	6,6	n.b.	n.b.	n.b.	
	66 h	(1:1)	0,3 MeOTf	n.b.	4,0	4,1	n.b.	n.b.	n.b.	
	90 h			92	3,4	3,7	7	13	0	
70	0,5 h									
	1,5 h			1,3			n.b.	0	0	
	1,5 h			6,0			n.b.	0	0	
	4,5 h	4	0,75 MeOTf	98			n.b.	13	0	NMR- Experiment
	13 h			100			n.b.	24	0	
	23 h									

Tab. 9-7: *glcp-Me₃glcp-Bn₃*-Copolymere aus der CROP von *Me₂₁-β-CD (3)* mit *Bn₂₁-β-CD (10)*, n.b.: nicht bestimmt

Ansatz Nr.	Reaktions- zeit t	Edukte	Initiator	DP	Poly [%]	Mol%(glcp-Me ₃)	BL ^{0,1MeOH}	
							glcp-Me ₃	glcp-(Me-d ₃) ₃
71	47 h	3 + 10 (1:1)	0,3 BF ₃ ·Et ₂ O	n.b.	n.b.	61	10,5	4,4
	71 h						7,7	2,9
	120 h						5,7	2,7
72	2 h	3 + 10 (1:1)	0,3 Et ₃ OSbCl ₆	n.b.	n.b.	58	12,8	6,6
	21,5 h						5,9	4,5
	46 h						5,4	4,8
Mol%(glcp-Me ₃):		Anteil an glcp-Me ₃ -Einheiten im Polymer, bestimmt nach Totalabbau						

Tab 9-8: Ringöffnung von Me₁₈-α-CD (1), Me₂₁-β-CD (3), (Me-d₃)₂₁-β-CD (4), Me₂₄-γ-CD (5) sowie Et₂₁-β-CD (7)

Ansatz-Nr.	Edukt	eq. TiCl ₄	T [°C]	t [h]	Poly [%]	DP	β [%]
73	Me ₁₈ -α-CD (1)	2 x 0,75	10	44	65	5,5	4,3
74		2 x 0,60	10	45	52	5,9	4,2
75		2 x 0,50	10	45	41	6,0	3,5
76	Me ₂₁ -β-CD (3)	2,0	rt	24	98	4,7	5,5
77		1,5	rt	24	94	5,3	3,6
78		1,0	rt	24	66	6,8	1,4
79		2 x 0,75	rt	42	89	5,6	3,0
80		2 x 0,75	10	45	91	6,6	5,0
81		2 x 0,75	10	47	84	6,4	4,3
82		2 x 0,75	10	42	82	6,1	3,8
83		2 x 0,50	10	45	72	6,7	4,0
84	(Me-d ₃) ₂₁ -β-CD (4)	2 x 0,75	10	47	97	5,8	2,9
85		2 x 0,75	10	48	77	6,7	3,8
86	Me ₂₄ -γ-CD (5)	2 x 0,75	10	44	92	7,9	1,3
87		2 x 0,60	10	45	91	7,6	2,1
88		2 x 0,50	10	45	79	8,2	1,0
89	Et ₂₁ -β-CD (7)	2,0	rt	44	100	3,4	15,7
90		1,5	rt	44	100	4,1	10,5
91		1,0	rt	44	95	5,5	3,2
92		2 x 0,60	rt	44	94	5,5	3,1
93		2 x 0,50	rt	44	95	5,5	3,4
94		2 x 0,60	10	44	92	5,5	2,4
95		2 x 0,60	0	44	79	6,8	< 1,0
96		2 x 0,60	0	88	73	6,9	< 1,0

Tab 9-9: Ringöffnung von $\text{Al}_{121}\text{-}\beta\text{-CD}$ (8) und $\text{Al}_{24}\text{-}\gamma\text{-CD}$ (9)

Ansatz-Nr.	Edukt	eq. TiCl_4	T [°C]	t [h]	DP_{HPLC}	R-CI [%]	Mol%(DPx)
97	$\text{Al}_{121}\text{-}\beta\text{-CD}$ (8)	2 x 0,60	rt	45	5,5	63	42
98		2 x 0,60	10	48	6,2	65	53
99		2 x 0,60	10	45	6,0	62	46
100		2 x 0,60	0	87	6,3	16	15
101		2 x 0,75	0	87	6,3	26	24
102	$\text{Al}_{24}\text{-}\gamma\text{-CD}$ (9)	2 x 0,60	10	18	7,3	53	43

Mol%(DPx): Anteil an Glykosylchloriden mit dem DP x. x = 7 für 97 – 101, x = 8 für 102

Tab. 9-10: Kondensationspolymere aus Glykosylchloriden

Ansatz-Nr.	Edukte	T-Progr.	Mol% (glcp-Me ₃) ^{R-Cl}	eq. AgOTf / R-Cl	DP	Mol% (glcp-Me ₃)	glcp-Me ₃	BL glcp-(Me-d ₃) ₃
103	80 + 85	1	55	2,2	68		6,9 ¹⁾	7,9 ¹⁾
104	81 + 84	1	48	2,0	53		6,4 ¹⁾	6,9 ¹⁾
107	81 + 99	2	50	1,9	40	49	13,4 ¹⁾	12,3 ¹⁾
108	81 + 99	3	50	1,9	21	50	13,5 ¹⁾	9,1 ¹⁾
109	82 + 98	4	46	1,6	18	43	15,1 ²⁾ / 14,7 ³⁾	14,1 ²⁾ / 13,0 ³⁾
110	82 + 98	4	70	1,6	29	78	21,0 ²⁾ / 34,8 ³⁾	5,1 ²⁾ / 7,7 ³⁾

Mol%(glcp-Me₃)^{R-Cl}:Anteil an glcp-Me₃-Einheiten bezogen auf alle AGUs, die im Ansatz in Glykosylchloriden gebunden sind.Mol%(glcp-Me₃):Anteil an glcp-Me₃-Einheiten im Polymer, bestimmt nach Totalabbau

Partialabbau mit:

¹⁾: 0,1 M meth. HCl (90 °C, 1 h), ²⁾ 1,5 M meth. HCl (90 °C, 10 min), ³⁾: 2 M TFA-Lsg (120 °C, 10 min)

T-Programm

1: Zugabe 10 min bei -30 °C – in 3 h auf 0 °C – 1 h bei 0 °C

2: Zugabe 10 min bei -30 °C – 1,5 h bei -30 °C

3: Zugabe 10 min bei -30 °C – 1 h -30 °C – 1 h -20 °C

4: Zugabe 10 min bei -30 °C – 1,5 h -30 °C

10 Literaturverzeichnis

- [1] J. J. Berzelius, *Jahresber. Fortschr. Phys. Wissensch.*, **12** (1833), 63.
- [2] Fachagentur nachwachsende Rohstoffe: www.fnr-server.de/cms35/Produktgruppen.65.0.html (6/2007)
- [3] Pfannemüller, B.; Stärke, in: *Polysaccharide, Eigenschaften und Nutzung*, Burchard, W., Springer Verlag Berlin, 1985.
- [4] Robin, J. P., Mercier, C., Duprat, F., Charbonnière, R., Guilbot, A., *Stärke*, **27** (1975), 36 – 45.
- [5] Baker, A. A., Miles, M. J., Helbert, W., *Carbohydr. Res.*, **330** (2001), 249 – 256.
- [6] Gallant, D. J., Bouchet, B., Baldwin, P. M., *Carbohydr. Polym.*, **32** (1997), 177 – 191.
- [7] Ridout, M. J., Parker, M. L., Hedley, C. L., Bogracheva, T. Y., Morris, V. J., *Carbohydr. Res.*, **338** (2003), 2135 – 2147.
- [8] Szymonska, J., Krok, F., *Int. J. Biol. Macromol.*, **33** (2003), 1 – 7.
- [9] Tang, H., Mitsunaga, T., Kawamura, Y., *Carbohydr. Polym.*, **63** (2006), 555 – 560.
- [10] Jenkins, P. J., Cameron, R. E., *Int. J. Biol. Macromol.*, **17** (1995), 315 – 321.
- [11] Yalpani, M., *Polysaccharides, Syntheses, Modifications and Structure/Property Relations*, Studies in Organic Chemistry, **36** (1988), Elsevier, Amsterdam.
- [12] Schardinger, F., *Z. Unters. Nahr.-Genussm. Gebrauchsgegenstände*, (1903), 865 – 880.
- [13] Endo, T., Uedo, H., *J. Pharm. Sci.*, **29** (2004), 27 – 38.
- [14] Yanase, M., Hiroki, T., Kitamura, S., *Foods & Food Ingredients Journal of Japan*, **209** (2004), 320 – 329.
- [15] Qingsheng, Q., She, X., Endo, T., Zimmermann, W., *Tetrahedron*, **60** (2004), 799 – 806.
- [16] Saenger, W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19** (1980), 344 – 362.
- [17] Saenger, W., *Inclusion Compd.*, **2** (1984), 231 – 259.
- [18] Riegert, M., *J. Inclusion Phenom and Macrocyclic Chem.*, **57** (2007), 571 – 474.
- [19] Abe, K., Irie, T., Uekama, K., *Chem. Pharm. Bull.*, **43** (1995), 2232 – 2237.
- [20] Konno, A., Miyawaski, M., Misaki, M., Yasumatsu, K., *Agric. Biol. Chem.*, **45** (1981), 2341 – 2342.

- [21] Wilson, C. W., Wagner, C., Shaw, P. E., *J. Agric. Food Chem.*, **37** (1989), 14 - 18.
- [22] Ujhazy, A., Szejtli, J., *Gordian*, **89** (1989), 43 – 45.
- [23] Shim, S. Y., Xin, Z., *J. Dairy Sci.*, **86** (2003), 2767 – 2772.
- [24] Shipigun, O. A., Ananieva, I. A., Budanova, N. Y., Shapovalova, E., N., *Russ. Chem. Rev.*, **72** (2003), 1035 - 1054.
- [25] Mitchell, C. R., Armstrong, D. W., *Methods Mol. Biol.*, **243** (2004), 61 – 112.
- [26] Juvancz, Z., Szejtli, J., *Trends Anal. Chem.*, **21** (2002), 379 - 388.
- [27] Steiner, T., Saenger, W., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37** (1998), 24, 3404 – 3407.
- [28] Caira, M. R., Bourne, S. A., Mhlongo, W. T., Dean, P. M., *Chem. Comm.*, (2004), 2216 – 2217.
- [29] D. Klemm, B. Philipp, T. Heinze, U. Heinze, W. Wagenknecht, *Comprehensive Cellulose Chemistry, Volume 1 Fundamentals and Analytical Methods*, 1998, Wiley VCH, Weinheim.
- [30] Atalla, R. H., VanderHart, D. L., *Sci.*, **223** (1984), 283 – 385.
- [31] Sugiyama, J., Persson, J., Chanzy, H., *Macromolecules*, **24** (1991), 2461 – 2466.
- [32] Nishiyama, Y., Sugiyama, J., Chanzy, H., Langan, P., *J. Am. Chem. Soc.*, **125** (2003), 14300 – 14306.
- [33] Nishiyama, Y., Langan, P., Chanzy, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **124** (2002), 9074 – 9082.
- [34] Dawsey, T. R., In: *Cellulosic polymers, blends and composites*, Gilbert, R. D. Ed. Hanser, München, (1994), 157.
- [35] Dawsey, T. R., McCormick, C. L., *Rev. Macromol. Chem. Phys.*, **30** (1990), 405 – 440.
- [36] Hearle, J. W. S., in: *Fiber structure*, Butterworth – The Textile Institute, London-Manchester, 1963.
- [37] Kahlbaum, G. W. A., *Zwanzig Briefe gewechselt zwischen Jöns Jakob Berzelius und Christian Friedrich Schönbein in den Jahren 1836 – 1847* (1898), Benno Schwabe Verlagsbuchhandlung.
- [38] Heinze, T., Liebert, T., Koschella, A., *Esterification of Polysaccharides*, 1. Auflage, Springer Verlag, Berlin, 2006.
- [39] Savage, A. B., *Ind. Eng. Chem.*, **49** (1957), 99 – 103.
- [40] Ibbett, R. N., Phillip, K., Price, M., *Polymer*, **33** (1992), 4087 – 4094.
- [41] Takahashi, S.-I., Fujimoto, T., Inagaki, H., *J. Polym. Sci. A*, **25** (1987), 987 – 994.
- [42] Watase, M., Nishinari, K., *Rheol. Acta*, **22** (1983), 580 – 587.
- [43] Foord, S. A., Atkins, E. D. T., *Biopolymers*, **28** (1989), 1345 – 1365.

- [44] Guenet, J. M., Brulet, A., Rochas, C., *Int. J. Bio. Macromol.*, **15** (1993), 131 – 132.
- [45] Ramzi, M., Rochas, C., Guenet, J.-M., *Macromolecules*, **31** (1998), 6106 – 6111.
- [46] Normand, V., Lootens, D. L., Amici, E., Plucknett, K. P., Aymard, P., *Biomacromolecules*, **1** (2000), 730 – 738.
- [47] Heymann, E., *Trans. Faraday Soc.*, **31** (1935), 846 – 864.
- [48] Doelker, E., *Stud. Polym. Science*, **8** (1990), 125 – 145.
- [49] Rees, D. A., *Advan. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **24** (1969), 267 – 332.
- [50] Tanford, C., *The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles and Biological Membranes*, John Wiley, New York, 1980.
- [51] Franks, F., *Water*, Royal Society of Chemistry, London, (1983).
- [52] Kato, T., Yokoyama, M., Takahashi, A., *Coll. & Polymer Sci.*, **256** (1978), 15.
- [53] Nishinari, K., Hofmann, K. E., Moritaka, H., Kohyama, K., Nishinari, N., *Macromol. Chem. Phys.*, **198** (1997), 1217 – 1226.
- [54] Haque, A., Morris, E. R., *Carbohydr. Polym.*, **22** (1993), 161 – 173.
- [55] Kobayashi, K., Huang, C., Lodge, T. P., *Macromolecules*, **32** (1999), 7070 – 7077.
- [56] Li, L. *Macromolecules*, **35** (2002), 5990 – 5998.
- [57] Scheutjens, J. M. H. M., Fleer, G. H., *J. Phys. Chem.*, **83** (1979), 1619 – 1635.
- [58] Heinze, T., Liebert, T., *Cellulose Chem. Technol.*, **32** (1998), 3 – 18.
- [59] Mischnick, P., Kühn, G., *Carbohydr. Res.*, **290** (1996), 199 – 207.
- [60] Heinrich, Jürgen: „Strukturaufklärung von Cellulosederivaten und Galactanen mittels chemischer, chromatographischer und massenspektrometrischer Methoden“, Dissertation, Universität Hamburg, 1999.
- [61] Okada, M., Yamakawa, Y., Sumitomo, H., *Macromolecules*, **24** (1991), 6797 – 6799.
- [62] Micheel, F., Brodde, O.-E., *Liebigs Ann. Chem.*, **1974**, 702.
- [63] Trumbo, D. L., Schuerch, C., *Carbohydr. Res.*, **135** (1985), 195 – 202.
- [64] Kobayashi, K., Schuerch, C., *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **15** (1977), 913.
- [65] Ito, H., Schuerch, C., *J. Am. Chem. Soc.*, **101** (1979), 5797
- [66] Yoshida, T., Wu, C., Song, L., Hatakana, K., Uryu, T., Kaneko, Y., Mimura, T., Nakashima, H., Yamamoto, N., *Macromolecules*, **27** (1994), 4422.
- [67] Choi, Y. S., Uryu, T., *Macromol. Chem. Phys.*, **198** (1997), 2875 – 2888.
- [68] Kamitakahara, H., Nakatsubo, F., Klemm, D., *Cellulose*, **13** (2006), 375 – 392.

- [69] Kamitakahara, H., Nakatsubo, F., Klemm, D., *Cellulose*, **14** (2007), 513 – 528.
- [70] Suzuki, M., Numata, O., Shimazaki, T., *Macromol. Rapid Commun.*, **22** (2001), 1354 – 1357.
- [71] Ciucanu, I., Kerek, F., *Carbohydr. Res.*, **131** (1984), 209 – 217.
- [72] Ni, J., Singh, S., Wang, L.-X., *Carbohydr. Res.*, **337** (2002), 217 – 220.
- [73] Wolter, Carolin, „Kationische ringöffnende Copolymerisation von γ -Cyclodextrinderivaten“, Wissenschaftliche Abschlussarbeit, Institut für Lebensmittelchemie, TU Braunschweig, 2006.
- [74] Khedmati-Mojaddam, Diplomarbeit, Universität Hamburg (2001).
- [75] Suzuki, M., Shimazaki, T., *Org. Biomol. Chem.*, **1** (2003), 604 – 608.
- [76] Bösch, Andreas: „Aufbau von neuen Polymeren durch Transglycosylierung von Cyclodextrinderivaten und deren strukturelle Charakterisierung“, Wissenschaftliche Abschlussarbeit, TU Braunschweig, 2003.
- [77] Waffenschmidt, S., Jaehnicke, L., *Anal. Biochem.*, **165** (1987), 337 – 340.
- [78] Pocker, Y., Green, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **96** (1974), 166 – 173.
- [79] Petersson, G., Samuelson, O., Anjou, K., Von Sydow, E., *Acta Chem. Scand.*, **21** (1967), 1251 – 1256.
- [80] Isbell, H. S., Frush, H. L., Lactonization of Aldonic Acides, in: *Meth. Carbohydr. Chem. II, Reactions of Carbohydrates*, Academic Press, New York, **1963**, 16 – 18.
- [81] Schaffer, R., Isbell, H. S., Aldonic Acids, in: *Meth. Carbohydr. Chem. II, Reactions of Carbohydrates*, Academic Press, New York, **1963**, 11 – 12.
- [82] Pravdić, N., *Carbohydr. Res.*, **19** (1971), 353 – 364.
- [83] Kuzuhara, H., Fletcher, H. G., *J. Org. Chem.*, **32** (1967), 2531 – 2534.
- [84] Albright, J. D., Goldman, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **87** (1965), 4214 – 4216.
- [85] Rolf, D., Gray, G. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **104** (1982), 3539 – 3541.
- [86] Jun, J. G., Gray, G. R., *Carbohydr. Res.*, **163** (1987), 247 – 261.
- [87] Kida, T., Kikuzawa, A., Nakatsuji, Y., Akashi, M., *Chem. Comm.*, **2003**, 3020 – 3021.
- [88] Kikuzawa, A., Kida, T., Nakatsuji, Y., Akashi, M., *J. Org. Chem.*, **70** (2005), 1253 – 1261.
- [89] Lee, C. K., Kim, E. J., Han Lee, I.-S., *Carbohydr. Res.*, **240** (1993), 197 – 206.
- [90] Liras, J. L., Lynch, V. M., Anslyn, E. V., *J. Am. Chem. Soc.*, **199** (1997), 8191 – 8200.
- [91] Gupta, R. B., Franck, R. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **109** (1987), 6554 – 6556.
- [92] Liras, J. L., Anslyn, E. V., *J. Am. Chem. Soc.*, **116** (1994), 2645 – 2646.
- [93] McPhail, D. R., Lee, J. R., Fraser-Reis, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **114** (1992), 1905 – 1906.

- [94] Guidon, Y., Anderson, P. C., *Tetrahedron Lett.*, **28** (1987), 2485 – 2488.
- [95] Olsson, R., Berg, U., Frejd, T., *Tetrahedron*, **54** (1998), 3935 – 3954.
- [96] Kern, W., Jaacks, V., *J. Polym. Sci.*, **48** (1960), 399 – 404.
- [97] Collins, G. L., Greene, R. K. Berardinelli, F. M., Garruto, W. V., *J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed.*, **17** (1979), 667 – 671.
- [98] Stasinski, J., Dmowska, G., *Macromol. Chem., Rapid Comm.*, **8** (1987), 535 – 537.
- [99] Evans, A. G., Meadows, G. W., *Trans. Farad. Soc.*, **46** (1950), 327 – 331.
- [100] Dittus, G., Kröper, H., Meerwein, H.: „Sauerstoff-Verbindungen I“, Teil 3, in: Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), Band IV/3, 4. Aufl., S. 333, 1965, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- [101] Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B., *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 6. überarbeitete Auflage, (2002), Thieme Verlag, Stuttgart.
- [102] Eley, D. D., Monk, D. F., Rochester, C. H., *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1, Physical Chemistry in Condensed Phases*, **72** (1976), 1584 – 1588.
- [103] Jones, F. R., Plesch, P. H., *Chem. Comm.*, **21** (1969), 1231 – 1232.
- [104] Tanuma, T., Ohnishi, K., Okamoto, H., Morikawa, S., *J. Fluor. Chem.*, **76** (1996), 45 – 48.
- [105] Farooq, O., *New J. Chem.*, **24** (2000), 81 – 84.
- [106] Farooq, O., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1998, 839 – 840.
- [107] Sonntag, Tessa., „Untersuchung des Einflusses der Lewis-Säure, der Ringgröße und der Substituenten auf die ringöffnende Polymerisation von Cyclodextrinderivaten“, Wissenschaftliche Abschlussarbeit, Institut für Lebensmittelchemie, Technische Universität Braunschweig, 2004.
- [108] Domon, B., Costello, C. E., *Glycokonj. J.*, **5** (1988), 397
- [109] Kricheldorf, H. R., Dunsing, R., Serra, A., *Macromolecules*, **20** (1987), 2050 – 2057.
- [110] Matyjaszewski, K., Penczek, S., *J. Polym. Sci.*, **12** (1974), 1905 – 1912.
- [111] Prehm, P., *Carbohydr. Res.*, **78** (1989), 372 – 374.
- [112] Gottlieb, H. E., Kotlyar, V., Nudelman, A., *J. Org. Chem.*, **62** (1997), 7512 – 7515.
- [113] Pavia, A. A., Ung-Chhun, S. N., *Can. J. Chem.*, **59** (1981), 482 – 489.
- [114] Kobayashi, S., Danda, H., Saegusa, T., *Macromolecules*, **7** (1974), 415 – 420.
- [115] Kobayashi, S., Ashida, T., Saegusa, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **47** (1974), 1233 – 1237.
- [116] Kronzer, F. J., Schuerch, C., *Carbohydr. Res.*, **27** (1973), 379 – 390.

- [117] Leroux, J., Perlin, A., *Carbohydr. Res.*, **67** (1978), 163 – 178.
- [118] Recurosi, A., Iay, L., Rusoo, G., Caneva, E., Poletti, L., *Carbohydr. Res.*, **341** (2006), 903 – 908.
- [119] Callam, C. S., Gadikota, R. R., Krein, D. M., Lowary, T. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **125** (2003), 13112 – 13119.
- [120] Lecourt, T., Mallet, J.-M., Sinaÿ, P., *Carbohydr. Res.*, **338** (2003), 2417 – 2419.
- [121] Sakairi, N., Wand, L. X., Kuzuhara, H., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* (1991), 289 – 290.
- [122] Sakairi, N., Wang, L. X., Kuzuhara, H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1** (1995), 437 – 443.
- [123] Nishiki, M., Ousaka, Y., Nishi, N., Tokura, S., Sakairi, N., *Carbohydr. Polym.*, **39** (1999), 1 - 6.
- [124] Hoffmann, B., Bernet, B., Vasella, A., *Helv. Chim. Acta*, **98** (2002), 265 – 287.
- [125] Sakairi, N., Matsui, K., Kuzuhara, H., *Carbohydr. Res.*, **266** (1995), 263 – 268.
- [126] Hoffmann, B., Zanini, D., Ripoché, I., Bürli, R., Vasella, A., *Helv. Chim. Acta*, **84** (2001), 1862 - 1888.
- [127] Lesur, D., Gassama, A., Moreau, V., Pilard, S., Djedaïni-Pilard, F., *Carbohydr. Res.*, **340** (2005), 1225 - 1231.
- [128] Sakairi, N., Kuzuhara, H., *Carbohydr. Res.*, **280** (1996), 139 - 143.
- [129] Arndt, P., Gerdes, R., Huschens, S., Pyplo-Schnieders, Redlich, H., *Cellulose*, **12**, (2005), 317 – 326.
- [130] Pascu, E. *Chem. Ber.*, **61** (1928), 1508 - 1515.
- [131] Reeves, R. E., Mazzeno, L. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **76** (1954), 2219 – 2221.
- [132] Lemieux, R. U., Shyluk, W. P., *Can. J. Chem.*, **33** (1955), 120 – 127.
- [133] Koto, S., Morishima, N., Kawahara, R., Ishikawa, K., Zen, S., *Bull. Chem. Jpn.*, **55** (1982), 1092 – 1096.
- [134] Lee, C. K., Kim, E. J., Lee, I.-S. H., *Carbohydr. Res.*, **240** (1993), 197 – 206.
- [135] Mukaiyama, T., Takeuchi, K., Uchiro, H., *Chem. Lett.*, **26**, (1997), 625 – 626.
- [136] Pascu, E., *Chem. Ber.*, **61** (1928), 1508 – 1515.
- [137] Csűrös, Z., Déak, G., Fenichel, L., Bakó, Holly, S., Gyurkovics, I., *Carbohydr. Res.*, **82** (1980), 273 – 281.
- [138] Koenigs, W.; Knorr, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **34** (1901), 957 – 981
- [139] Hanessian, S.; Banoub, J. *Carbohydr. Res.*, **59** (1977), 261 – 267.
- [140] Helferich, B.; Weis, K. *Chem. Ber.*, **89** (1956), 314 – 321.

- [141] Igarashi, K., Irisawa, J., Honma, T., *Carbohydr. Res.*, **39** (1975), 213 – 225.
- [142] Gigg, J., Gigg, R., *J. Chem. Soc.*, **1** (1966), 82 – 86.
- [143] Oltvoort, J. J., van Boeckel, C. A. A., de Koning, J. H., van Boom, J. H., *Synthesis*, (1981), 305 – 308.
- [144] Icheln, Detlef., Dissertation, Universität Hamburg, 1993.
- [145] Cunningham, J., Gigg, R., Warren, C. D., *Tetrahedron Lett.*, **19** (1964), 1191 – 1196.
- [146] Casu, B., Reggiani, M., *Tetrahedron*, **24** (1968), 803 – 821.
- [147] Johnson, J. R., Shankland, N., Sadler, I. H., *Tetrahedron*, **41** (1985), 3147 – 3152.
- [148] Ni, J., Singh, S., Wang, L.-X., *Carbohydr. Res.*, **337** (2002), 217 – 220.
- [149] Shizuma, M., Adachi, H., Amemura, A., Takai, Y., Takeda, T., Sawada, M., *Tetrahedron*, **57** (2001), 4567 – 4578.
- [150] Haverkamp, J., De Bie, M. J. A., Vliegthart, J. F. G., *Carbohydr. Res.*, **37** (1974), 111 – 125.

Lebenslauf

Name: Andreas Bösch
Geburtsdatum: 29.11.1976
Geburtsort: Stade

Promotion

01/05 – 10/07 Promotion im Arbeitskreis von Frau Prof. Dr. Petra Mischnick am Institut für Lebensmittelchemie, TU Braunschweig
01/05 – 12/06 Stipendiat der Stiftung Stipendien-Fonds des Verbandes der Chemischen Industrie

Berufstätigkeit

06/04 – 12/04 Wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Lebensmittelchemie
Entwicklung wasserstabiler Stärkederivate
01/04 – 05/04 Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für pharmazeutische Chemie
Untersuchungen zur Proteinadsorption an Oberflächen mittels Kapillarelektrophorese

Studium

11/03 Erste Staatsprüfung für Lebensmittelchemiker
07/03 – 10/03 Wissenschaftliche Abschlussarbeit im Arbeitskreis von Frau Prof. Dr. Petra Mischnick, Thema: „Aufbau von neuen Polymeren durch Transglycosylierung von Cyclodextrinderivaten und deren strukturelle Charakterisierung“ (Sehr gut)
04/01 – 11/03 Hauptstudium der Lebensmittelchemie an der TU Braunschweig (Sehr gut)
03/01 Staatliche Zwischenprüfung für Lebensmittelchemiker (Sehr gut)
04/99 – 03/01 Grundstudium der Lebensmittelchemie an der TU Braunschweig

Berufsausbildung / Berufstätigkeit

01/99 – 03/99 Anstellung als Chemielaborant bei der Firma Stähler Agrochemie GmbH & Co.KG, Stade
08/96 – 01/99 Ausbildung zum Chemielaboranten bei der Firma Stähler Agrochemie GmbH & Co.KG, Stade (sehr gut)

Praktikum

07/02 – 10/02 Betriebspraktikum bei der ÖHMI Analytik GmbH, Magdeburg

Schulbildung

09/93 – 08/96 Fachgymnasium Agrarwirtschaft, Bremervörde
09/89 – 08/93 Realschule Harsefeld
09/87 – 08/89 Orientierungsstufe Harsefeld
09/83 – 08/87 Grundschule Harsefeld

Weitere wissenschaftliche Beiträge

Adden, R., Bösch, A. & Mischnick, P. Novel Possibilities by Cationic Ring-Opening Polymerisation of Cyclodextrin Derivatives: Preparation of a Copolymer Bearing Block-like Sequences of Tri-O-methyl-glucosyl units, Macromol. Chem. Phys., 205, 2072 – 2079 (2004).